

*AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN II*

*DIREKTOR: Prof. Dr. med. Lars Maier*

*DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN*

*DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

*EINE ERFOLGREICHE UND DAUERHAFTE GEWICHTSREDUKTION VERBESSERT  
DIE DIASTOLISCHE DYSFUNKTION UND DIE KÖRPERLICHE BELASTBARKEIT BEI  
PATIENTEN MIT ADIPOSITAS PER MAGNA*

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Elena Rousseva

2014



*An*

*Prof. Kiril Stoynev*

*AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN II*

*DIREKTOR: Prof. Dr. med. Lars Maier*

*DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN*

*DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

*EINE ERFOLGREICHE UND DAUERHAFTE GEWICHTSREDUKTION VERBESSERT  
DIE DIASTOLISCHE DYSFUNKTION UND DIE KÖRPERLICHE BELASTBARKEIT BEI  
PATIENTEN MIT ADIPOSITAS PER MAGNA*

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Elena Rousseva

2014

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD. Dr. med. Marcus Fischer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Loew

Tag der mündlichen Prüfung 11.11.2014

## Abkürzungsverzeichnis

A	transmitrale spätdiastolische Geschwindigkeit
AA	Arrhythmia absoluta
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
BMI	Körpermasseindex (Body Mass Index)
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid (Brain natriuretic Peptide)
CW	Doppler (continuous-wave)
D	diastolischer Fluss über die Pulmonalvene
DHF	Diastolische Herzinsuffizienz (Diastolic Heart Failure)
dP	Druckdifferenz (Delta-Pressure)
DT	Dezelerationszeit
dV	Volumendifferenz (Delta-Volume)
E	transmitrale frühdiaastolische Geschwindigkeit
EF	Ejectionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
HDL	Lipoprotein hoher Dichte (High-density Lipoprotein)
HF	Herzfrequenz
HFNEF	Herzinsuffizienz mit normaler EF (Heart Failure with normal EF)
HFREF	Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (Heart Failure with reduced EF)
HI	Herzinsuffizienz
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte (Low-density Lipoprotein)
LV	Linker Ventrikel, linksventrikulär
LVDD	Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
LVEF	Linksventrikuläre Ejectionsfraktion
LVMI	Linksventrikulärer Masseindex (Left ventricular mass index)
NYHA	New York Heart Association
PW	Doppler (Pulsed Wave)
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
S	Systolischer Fluss über die Pulmonalvene
SHF	Systolische Herzinsuffizienz (Systolic Heart Failure)
VHF	Vorhofflimmer

## *Inhaltsverzeichnis*

### ***Abkürzungsverzeichnis* \_\_\_\_\_ i**

### ***1. Einleitung* \_\_\_\_\_ 1**

#### **1.1 Herzinsuffizienz – Definition und Formen \_\_\_\_\_ 1**

#### **1.2 Epidemiologie und Prädiktoren der diastolischen Herzinsuffizienz \_\_\_\_\_ 2**

#### **1.3 Prognose \_\_\_\_\_ 3**

### ***2. Die diastolische Funktion und Dysfunktion* \_\_\_\_\_ 5**

#### **2.1 Physiologie und Pathophysiologie der Diastole \_\_\_\_\_ 5**

#### **2.2 Diagnosestellung der diastolischen Herzinsuffizienz \_\_\_\_\_ 7**

##### **2.2.1 Echokardiographie \_\_\_\_\_ 7**

##### **2.2.2 Natriuretische Peptide \_\_\_\_\_ 9**

#### **2.3 Therapie \_\_\_\_\_ 11**

### ***3. Ziele der vorliegenden Studie* \_\_\_\_\_ 15**

### ***4. Studienpopulation, Material und Methoden* \_\_\_\_\_ 16**

#### **4.1 Aufbau der Studienkohorte, Ein- und Ausschlusskriterien \_\_\_\_\_ 16**

#### **4.2 Rekrutierung von adipösen Teilnehmern über das Gewichtsreduktionsprogramm „OPTIFAST-52 „ \_\_\_\_\_ 17**

#### **4.3 Rekrutierung von normalgewichtigen und adipösen Kontrollpersonen \_\_\_\_\_ 17**

#### **4.4 Ablauf der Phänotypisierung und Studienprotokoll \_\_\_\_\_ 18**

#### **4.5 Echokardiographie \_\_\_\_\_ 21**

##### **4.5.1 Transmitrales Flussprofil \_\_\_\_\_ 22**

##### **4.5.2 Pulmonalvenen-Doppler \_\_\_\_\_ 22**

##### **4.5.3 Gewebedoppler \_\_\_\_\_ 23**

##### **4.5.4 Isovolumetrische Relaxationszeit \_\_\_\_\_ 23**

##### **4.5.5. Echokardiographische Definition der diastolischen Dysfunktion \_\_\_\_\_ 23**

#### **4.6 Methoden der Statistik, Datenverwaltung und Datenbank \_\_\_\_\_ 24**

##### **4.6.1. Statistische Auswertungen \_\_\_\_\_ 24**

##### **4.6.2. „Erfolgreiche“ und „nicht-erfolgreiche“ Gewichtsreduktion \_\_\_\_\_ 25**

##### **4.6.3. Quartileneinteilung \_\_\_\_\_ 25**

##### **4.6.4. Datenbank und Datenverwaltung \_\_\_\_\_ 26**

<b>5. Ergebnisse</b>	<b>27</b>
5.1 Baseline-Charakteristika der Probanden	27
5.2 „Erfolgreiche“ und „nicht-erfolgreiche“ Therapie	31
5.3 Einteilung in Quartile	34
5.4 Belastbarkeit der Patienten	37
<b>6. Diskussion</b>	<b>42</b>
6.1 Effekte der Gewichtsreduktion auf die diastolische Dysfunktion	42
6.2 Prädiktoren einer diastolischen Dysfunktion bei Adipositas	45
6.3 Leistungsfähigkeit im Zusammenhang mit der diastolischen Dysfunktion	47
6.4 Limitationen	48
<b>7. Zusammenfassung</b>	<b>50</b>
<i>Literaturverzeichnis</i>	<i>iii</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>xi</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>xii</i>
<i>Publikationsverzeichnis</i>	<i>xiii</i>



# 1. Einleitung

## 1.1 Herzinsuffizienz – Definition und Formen

Herzinsuffizienz ist ein komplexes klinisches Syndrom, das durch eine strukturelle oder funktionelle kardiale Veränderung hervorgerufen wird, die zu einer Störung der ventrikulären Füllung oder Pumpfunktion des Herzens führt. Die Symptome und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz umfassen Dyspnoe, periphere und/oder Lungenödeme, Aszites, Arrhythmien, Müdigkeit und reduzierte Leistungsfähigkeit (1). Die Herzerkrankungen treten zunehmend in den Industrieländern auf und zählen zu den häufigsten Todesursachen. Damit steigt auch die Prävalenz der Herzinsuffizienz, welche in Westeuropa und den USA vergleichbar hoch und ca. fünfmal höher als in Osteuropa, Japan oder den Entwicklungsländern ist (2).

Die häufigsten Ursachen einer Herzinsuffizienz sind arterielle Hypertonie, ischämische Herzerkrankungen (KHK, Herzinfarkt), Kardiomyopathien, Arrhythmien und Herzklappenerkrankungen. Zu den weiteren Risikofaktoren gehören Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie und Adipositas (2).

Die Herzinsuffizienz basiert auf der gestörten Struktur und Funktion des Herzens und kann nach verschiedenen klinischen Kriterien eingeteilt werden. Nach den Leitlinien der *American Collage of Cardiology* und *American Heart Association (ACC/AHA)* erfolgt die Einteilung in vier Stadien anhand prädisponierender Risikofaktoren und Symptomatik (3).

- Stadium A: hohes Risiko ohne strukturelle Veränderungen oder Symptomatik einer Herzinsuffizienz
- Stadium B: strukturelle Erkrankung weiterhin ohne Auftreten von typischen Symptomen
- Stadium C: strukturelle Erkrankung mit früher oder bestehender Symptomatik
- Stadium D: therapierefraktäre Herzinsuffizienz

In der klinischen Praxis wird jedoch am häufigsten die von der *New York Hearth Association* (NYHA) vorgeschlagene Klassifikation zur symptomatischen Schweregradbestimmung der Herzinsuffizienz verwendet. Diese Klassifikation wurde nach körperlicher Belastungsfähigkeit und objektivem Befund erstellt.

In Analogie zu den Zyklen der Herzaktion wird die Herzinsuffizienz in systolisch und diastolisch eingeteilt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) ist das entscheidende Kriterium bei dieser Einteilung. Die Ejektionsfraktion wird mathematisch als das Auswurfvolumen (das enddiastolische abzüglich des endsystolischen Volumens), dividiert durch das enddiastolische Volumen, definiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion (systolische Herzinsuffizienz) steigt das enddiastolische Volumen bei gleichzeitig reduzierter Auswurffraktion ( $EF < 45\%$ ). Bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion dagegen bleibt, bei vermindertem enddiastolischem Volumen, die Auswurffraktion normal ( $EF > 45\%$ ). (1)

Häufig wird von *Herzinsuffizienz mit reduzierter bzw. normaler Ejektionsfraktion* an Stelle einer *systolischen bzw. diastolischen Dysfunktion* gesprochen. Die Herzinsuffizienz ist laut Definition ein klinischer Symptomkomplex und wird weniger durch die linksventrikuläre EF bestimmt. Die diastolische Funktionsstörung kann auch bei einer systolischen Herzinsuffizienz beobachtet werden (4).

Im Folgenden wird der Begriff *diastolische Dysfunktion* als eine diastolische Funktionsstörung aufgrund hämodynamischer und struktureller Veränderungen während der Diastole definiert. Die Begriffe *diastolische Herzinsuffizienz* und *Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion* werden synonym verwendet.

## 1.2 Epidemiologie und Prädiktoren der diastolischen Herzinsuffizienz

Zahlreiche epidemiologische Studien untersuchten die Häufigkeit der diastolischen und systolischen Herzinsuffizienz. Die Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz variiert je nach Angaben, aufgrund des Patientenkollektivs (z. B. mittleres Alter) und den unterschiedlichen Kriterien (z. B. EF-Definition), zwischen 30 – 70 % (5; 6; 7). In einer Studie von *Owan et al.* wurde bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz von 1987 bis 2001 die Ejektionsfraktion bestimmt. Dabei wiesen 47 % der Patienten eine HFNEF (Heart Failure with normal Ejection Fraction) und 53 % eine HFREF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction) auf. Der Anteil der Patienten mit diagnostizierter diastolischer Herzinsuffizienz ist kontinuierlich auf 55 % angestiegen und damit war diese häufiger als die systolische Herzinsuffizienz mit 45 %. Gleichzeitig stieg die Prävalenz der arteriellen Hypertonie, des Vorhofflimmerns und Diabetes mellitus an. Die Prognose der Patienten mit

reduzierter EF hat sich mit der Zeit verbessert, hingegen ergaben sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz und normaler EF keine Veränderungen (8).

Die Symptome und klinischen Zeichen einer diastolischen Herzinsuffizienz sind weniger sensitiv und spezifisch, wodurch viele dieser Fälle unerkannt bleiben (9). Die meisten Patienten haben ein nicht-dilatiertes Herz, sodass bei Vorhandensein von Symptomen zunächst nach einer nicht-kardialen Ursache (z. B. Anämie, COPD u.a.) gesucht wird (1).

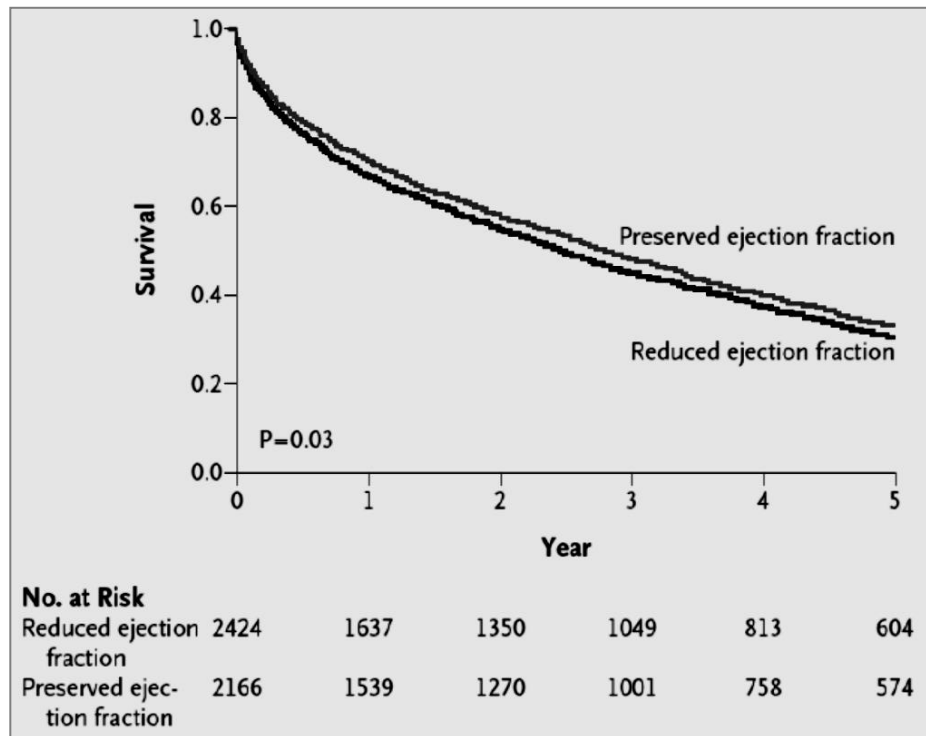
Viele Faktoren beeinflussen die diastolische Funktion. So nimmt die Prävalenz der HFNEF mit dem Alter gegenüber der systolischen Herzinsuffizienz zu (5; 6; 7; 9; 10; 11; 12). Das weibliche Geschlecht wurde in nahezu allen Studien als Risikofaktor für die Entwicklung einer HFNEF diskutiert (5; 9; 10; 11). Die Mehrheit der Patienten mit neu diagnostizierter diastolischer Herzinsuffizienz hat anamnestisch eine arterielle Hypertonie (6; 10; 11; 13). Eine lang bestehende Hypertonie begünstigt die linksventrikuläre Wandhypertrophie und somit auch die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion.

Das metabolische Syndrom, definiert durch abdominelle Adipositas, arterielle Hypertonie, Insulinresistenz und Dyslipidämie, wird ebenso als einer der Hauptprädiktoren der diastolischen Dysfunktion diskutiert (6; 7; 14; 15). So wurde in den meisten Studien gezeigt, dass die Patienten mit HFNEF häufig einen BMI  $> 35\text{kg/m}^2$  aufweisen (9; 12).

### 1.3 Prognose

Die Prognose für Patienten mit diastolischer Dysfunktion ist schlecht und bereits die asymptotische Relaxationsstörung zeigt eine höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zur altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung (16). Außerdem hängt die Prognose der HFNEF vom Schweregrad und von Begleiterkrankungen ab. *Ren et al.* haben gezeigt, dass Patienten mit moderater bis schwerer diastolischer Funktionsstörung häufiger aufgrund einer kardialen Dekompensation bei Herzinsuffizienz oder eines Myokardinfarkts hospitalisiert werden im Vergleich zu solchen mit normaler diastolischen Funktion (17).

Vergleichsstudien für systolische und diastolische Herzinsuffizienz zeigen eine fast identisch schlechte Prognose (8; 11). Die Mortalität ist nach einem Jahr entsprechend bei 29 % bzw. 32 % und nach 5 Jahren bei 65 % bzw. 68 %. (8). Die Abbildung 1 nach *Owan et al.* zeigt diese schlechte Prognose für Herzinsuffizienz mit reduzierter und normaler EF.



**Abbildung 1: Überlebensrate bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter EF bzw. normaler EF nach Owan et al. (8)**

## 2. Die diastolische Funktion und Dysfunktion

### 2.1 Physiologie und Pathophysiologie der Diastole

Das Wort „Diastole“ stammt aus dem Griechischen und bedeutet „Ausdehnung“. Sie ist definiert als die Phase des Herzzyklus, die mit dem Schluss der Taschenklappen beginnt und mit dem Schluss der Segelklappen endet. Im EKG beschreibt die Diastole die Entspannung und Füllung der Ventrikel vom Ende der T-Welle bis zum Beginn der R-Zacke (5).

Während der Diastole werden 4 Phasen unterschieden (5; 18).

- 1) Die *Isovolumetrische Relaxation* bezeichnet die Phase zwischen dem Ende der Systole (= Schluss der Aortenklappe) und der Öffnung der Mitralklappe. Diese Phase ist definiert durch den schnellen Druckabfall im Ventrikel, während das Volumen gleich bleibt.
- 2) Die *Phase der schnellen oder frühen Füllung* beginnt mit der Öffnung der Mitralklappe, wenn der linksventrikuläre Druck unter den atrialen Druck abfällt. Die maximale Füllungsgeschwindigkeit wird durch den atrio-ventrikulären Druckgradient erreicht. In dieser Phase findet eine komplexe Interaktion zwischen der aktiven Relaxation und den elastischen Eigenschaften des Myokards (= Compliance) statt.
- 3) Während der *Diastase* ist der linksatriale und linksventrikuläre Druck fast gleich, so dass die Ventrikelfüllung nur durch den pulmonalvenösen Fluss gewährleistet wird. Die Diastase ist von der LV-Compliance und vom LV-Druck abhängig.
- 4) Die *atriale Kontraktion* ist die letzte Phase (im EKG als PQ-Intervall sichtbar) und macht nur 20% der Gesamtfüllung aus. Aufgrund des Druckgradienten schließt sich die Mitralklappe wieder und somit ist die Diastole beendet.

Die diastolische Funktionsstörung ist das Resultat von zwei hämodynamischen Fehlmechanismen: die Störung der frühdiastolischen aktiven Relaxation einerseits und/oder die mangelnde spätdiastolische Ventrikelcompliance andererseits.

Bei der diastolischen Herzinsuffizienz ist die Steifigkeit des Ventrikels erhöht (19), sodass höhere Drücke nötig sind um die Füllung der Kammer zu gewährleisten. Absolut gesehen wird weniger Blut aufgenommen, sodass die Druck-Volumen-Kurve kleiner und im Arbeitsdiagramm nach links verschoben ist (Abb. 2).

Abbildung 2, zeigt weitere pathophysiologische Unterschiede zwischen der systolischen und der diastolischen Herzinsuffizienz (9).



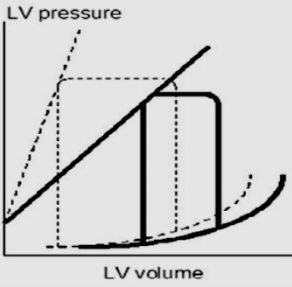
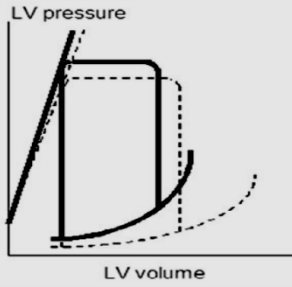
	HF with impaired LVEF	HFNEF
LV morphology		
Pressure-volume loop		
LVEDV	↑	normal
LV mass	eccentric LV hypertrophy	concentric LV hypertrophy or concentric LV remodeling
Left atrium	dilated	dilated
LVEF	↓	normal
dp/dt	↓	normal
LVEDP	↑	↑
$\beta$	normal	↑
E/E'	↑	↑
BNP/NT-proBNP	↑	↑

Abbildung 2: Pathophysiologische Unterschiede der Herzinsuffizienz mit reduzierter bzw. normaler EF; nach Maeder et al. (9)

## 2.2 Diagnosestellung der diastolischen Herzinsuffizienz

Nach den Konsensuskriterien der *Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology* werden drei obligate Kriterien zur Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz vorgeschlagen (4):

1. Zeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz einschließlich Belastungs- und/oder Ruhedyspnoe, Lungen und/oder Beinödeme und Aszites. Dabei ist die Dyspnoe häufig eines der frühesten Symptome bei einer diastolischen Dysfunktion
2. Normale oder nur leicht verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF  $> 50\%$ )
3. Vorliegen einer linksventrikulären Füllungs- oder Relaxationsstörung, sowie erhöhte linksventrikuläre Steifigkeit. Die zugehörigen Parameter werden im Folgenden erläutert.

### 2.2.1 Echokardiographie

Die diastolische Dysfunktion kann mittels unterschiedlicher Verfahren erfasst werden: Herzkatheter, MRT und Echokardiographie. Letztere hat sich als eine leicht verfügbare, nicht-invasive und kosteneffiziente Methode am besten zur Diagnose einer HFNEF etabliert (20).

Mittels der zwei-dimensionalen Echokardiographie wird die Ejektionsfraktion (EF) gemessen. Dabei ist die planimetrische Methode nach Simpson, gemessen in dem Vier-Kammer-Blick, genauer und wird vor der Methode nach Teichholz, gemessen im M-Mode, bevorzugt (1). Bei der diastolischen Herzinsuffizienz ist, im Gegensatz zu der systolischen Herzinsuffizienz, die Ejektionsfraktion immer noch normal ( $EF \geq 50$ ). Weitere typische strukturelle Veränderungen sind die linksventrikuläre Hypertrophie sowie der planimetrisch vergrößerte Vorhof (1).

#### *Pulswellen-Doppler*

Die Messung des transmitralen Flusses mittels PW-Doppler erfasst folgende Parameter der diastolischen Dysfunktion: frühe E- (early) und späte A-Welle (atrial) der Mitralklappenflussgeschwindigkeit, das Verhältnis E/A, die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), Dezelerationszeit (DT) der E-Welle (20).

Beim Gesunden ist die Füllung des Ventrikels weitgehend während der frühen Phase der Diastole gewährleistet, womit auch das Verhältnis  $E/A > 1$  ist. Bei der diastolischen

Dysfunktion ist dieser Prozess gestört, sodass  $E/A < 1$  ist. Dies gilt allerdings nur für die leichte Relaxationsstörung (s.u.).

Die Dezelerationszeit der E-Welle ist bei einer Relaxationsstörung verlängert und in fortgeschrittenen Stadien der diastolischen Dysfunktion sogar verkürzt, hinweisend auf eine Compliancestörung. Die IVRT ist bei der Relaxationsstörung ebenfalls verlängert.

Die Messungen mittels PW-Doppler können durch verschiedene hämodynamische Bedingungen wie z. B. Herzfrequenz oder Preload beeinflusst werden.

### *Pulmonalvenen-Doppler*

Mit dem Pulmonalvenen-Doppler werden systolischer (S) und diastolischer (D) Fluss in den Pulmonalvenen, sowie die Vorhofreserve (Ar) und ihre Flussdauer (Ard), gemessen. Die Differenz aus der Dauer des Pulmonalvenenflusses (Ard) und der Dauer der A-Welle (Ad) ist ein weiterer Parameter in der Diagnostik der diastolischen Dysfunktion. Eine Differenz  $> 30$  ms weist auf einen erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck hin (1).

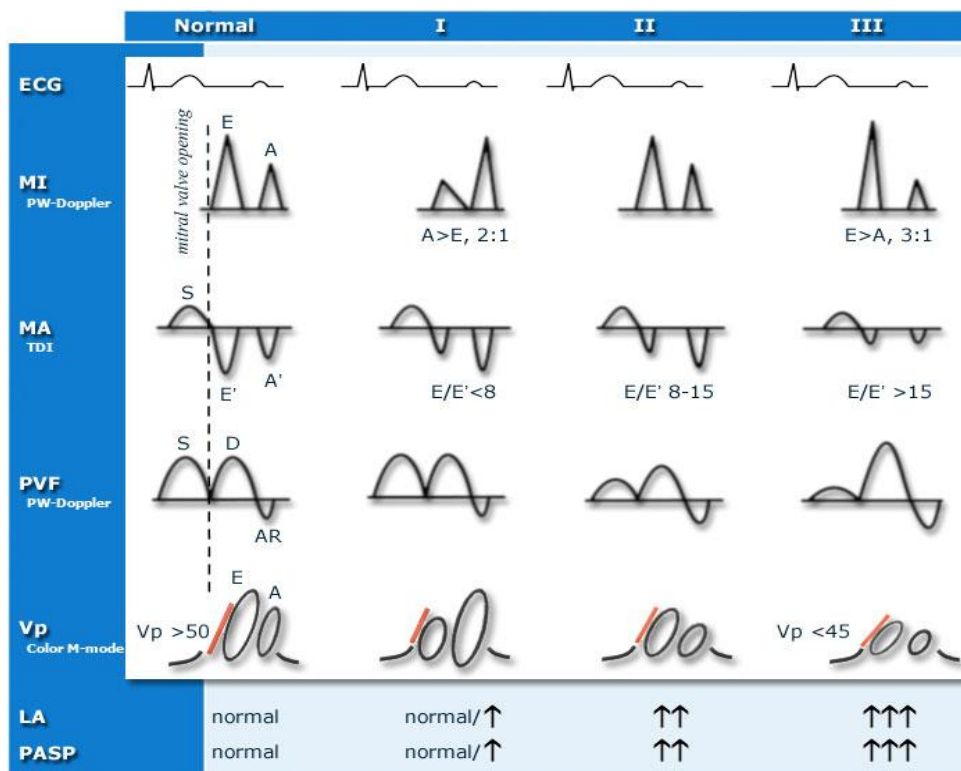
### *Gewebe-Doppler*

Im Gegensatz zum PW-Doppler ist der Gewebe-Doppler last-unabhängig und gibt wichtige Hinweise zum Unterscheiden zwischen normaler und pseudonormaler diastolischer Funktionsstörung. Der Gewebe-Doppler misst die Geschwindigkeit der Gewebeverformung im Mitralklappenring. Der  $e'$ -Wert, gemessen am septalen oder lateralen Mitralklappensegel, entspricht dabei der frühen diastolischen Gewebeverformung und -relaxation. Aus der PW-Doppler- und Gewebe-Doppler-Messung lässt sich das Verhältnis  $E/e'$  berechnen. Dieses korreliert direkt mit dem linksventrikulären Füllungsdruck. Während E vom Druck im linken Vorhof, Alter und von der Relaxationskinetik abhängig ist, hängt  $e'$  nur vom Alter und von der linksventrikulären Relaxation ab. Dementsprechend gibt das Verhältnis  $E/e'$  Information über den linksatrialen bzw. linksventrikulären Füllungsdruck (4; 21). Ein  $E/e'$ -Verhältnis von  $>15$  gilt als sicherer Hinweis auf einen erhöhten LV-Füllungsdruck und das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion, wohingegen  $E/e' < 8$  auf einen normalen Füllungsdruck hinweist. Ein  $E/e'$ -Verhältnis zwischen 8 und 15 deutet auf eine diastolische Dysfunktion hin, benötigt aber weitere Kriterien für eine definitive Diagnosestellung.



Echokardiographisch werden drei Phasen der diastolischen Dysfunktion unterschieden, Abbildung 3 (22):

- 1) Abnormale Relaxation;
- 2) Pseudonormalisierung;
- 3) Restriktion, welche reversibel oder bereits irreversibel sein kann.



**Abbildung 3: Echokardiographische Stadien der diastolischen Dysfunktion, adaptiert nach Nishimura RA et al (24)**

### 2.2.2 Natriuretische Peptide

Die natriuretischen Peptide ANP (atrial natriuretic peptide) und BNP (brain natriuretic peptide) werden in den atrialen und ventrikulären Kardiomyozyten als Prähormone (prä-proANP und prä-proBNP) gebildet. Als Antwort auf eine erhöhte Vorhof- bzw. Ventrikulärmyokarddehnung werden die aktiven Formen ANP und BNP ins Blut sezerniert. N-terminales proBNP bzw. N-terminales proANP stellen die biologisch inaktiven Formen dar, die im Blut äquimolar mit den aktiven Peptidhormonen zirkulieren. ANP hat im Vergleich zu BNP eine kürzere Halbwertszeit, weswegen sich nur BNP bzw. NT-proBNP als Marker in der kardialen Diagnostik durchgesetzt hat. Normale Werte für NT-pro-BNP schließen bei Patienten ohne kardiale Vorgeschichte eine kardiale Erkrankung weitgehend aus (1). Die

natriuretischen Peptide sind auch in der Notfall-Diagnostik ein wichtiger Prognoseparameter (23).

Bei gesunden Individuen korreliert die Plasmakonzentration von NT-proBNP mit dem Alter (24) und ist bei Frauen höher (4). Komorbiditäten wie KHK, arterielle Hypertonie, Sepsis, Nieren- oder Leberversagen haben auch einen Einfluss auf den NT-proBNP-Spiegel (4; 24). Viele Studien haben gezeigt, dass die Plasmakonzentrationen von BNP bzw. NT-proBNP bei gesunden Probanden niedriger sind als bei Patienten mit HFNEF oder HFREF, was die Peptidhormone als geeignete Biomarker in der Herzinsuffizienzdiagnostik vermuten lässt. NT-proBNP korreliert mit mehreren Parametern der diastolischen Dysfunktion wie Dezelerationszeit (25), linksventrikulärem enddiastolischem Druck (26) und  $E/E'$  (4).

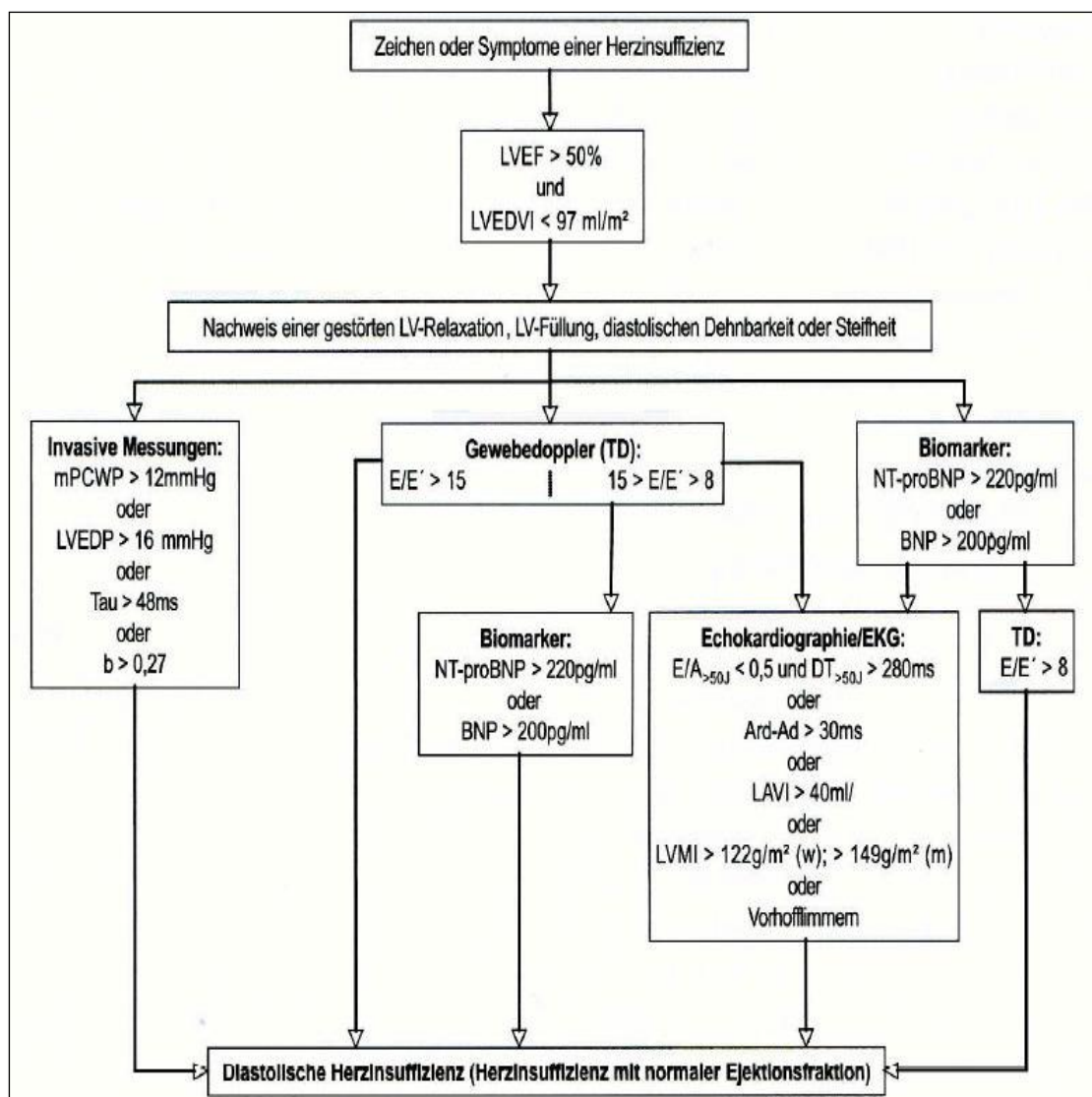
Es besteht ein Zusammenhang zwischen BMI (Body-Mass-Index) und NT-proBNP-Spiegel. Frankenstein et al. zeigte in einer Studie von 2008, dass eine negative Korrelation zwischen BMI und NT-proBNP-Werte besteht. Je höher das BMI ist, desto niedriger ist die NT-proBNP Konzentration bei den Probanden mit chronischer Herzinsuffizienz (27).

Die Serumkonzentrationen für BNP und NT-proBNP nehmen mit steigendem BMI ab. Trotz dieser Tendenz scheint das BNP bzw. das NT-proBNP ein zuverlässiger Marker in der Diagnostik der Herzinsuffizienz in den verschiedenen BMI-Subgruppen zu sein (28).

*David C.M. et al.* (24) und *Bibbins-Domingo et al.* (29) haben gezeigt, dass NT-proBNP zwar auf eine diastolische Herzinsuffizienz hinweisen könnte, es jedoch kein effektiver Marker bei asymptomatischen Patienten ist. Auf der anderen Seite hat NT-proBNP einen hohen negativ-prädikativen Wert und ist zum Ausschluss einer HFNEF geeignet (30; 31). Auf Grund dieser Ergebnisse sind bei der Diagnostik neben den NT-proBNP-Spiegel weitere invasive oder nicht-invasive Methoden notwendig.

Zur Diagnose der HFNEF wurden von der *European Society of Cardiology* cut-off Werte von 220 pg/ml für NT-proBNP bzw. von 200pg/ml für BNP vorgeschlagen (4).

In der vorliegenden Studie wird zur Diagnose der HFNEF der von *Paulus et al.* vorgeschlagene Algorithmus verwendet. Dieses Schema schließt Parameter der diastolischen Dysfunktion aus invasiven und echokardiographischen Messungen sowie die Biomarker BNP und NT-proBNP ein. (Abb. 4)



**Abbildung 4: Diagnosealgorithmus der diastolischen Herzinsuffizienz nach Paulus et al. (4)**

### 2.3 Therapie

Die Prävention der diastolischen Herzinsuffizienz basiert auf Blutdruck- und Cholesterinsenkung, Abgewöhnung eines Nikotinabusus, Gewichtsreduktion, sowie das Reduzieren weiteren Risikofaktoren, die zur KHK führen könnten (32).

Das therapeutische Konzept bei der diastolischen Dysfunktion ist verbunden mit der Besserung des Risikoprofils, sowie der Optimierung der Hämodynamik (Hypertonie, Pre- und Afterload, LV-Hypertrophie) (5; 9; 32). Diese ist auch das wesentliche Ziel in der Akuttherapie. Dabei sollen Diuretika die Vorlast senken und das Entstehen eines Lungenödems verhindern. Weiterhin werden Sauerstoff zur besseren Oxygenierung des

Blutes, Morphin zur Sedierung und evtl. Herzfrequenzsenkung und Nitroglyzerin zur weiteren Vorlastsenkung empfohlen (33).

In der Langzeittherapie der diastolischen Herzinsuffizienz werden ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten,  $\beta$ -Blocker, Digitalis, Calcium-Antagonisten und Aldosteron-Antagonisten diskutiert (33).

ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten sind Mittel der Wahl einer antihypertensiven Therapie. Daher wird auch eine indirekte Wirkung auf die diastolische Dysfunktion erwartet (13; 34). AT1-Rezeptor-Antagonisten spielen eine wichtige Rolle im Kollagen I Metabolismus, wodurch die Fibrosierung, mitverantwortlich für die myokardiale Steifigkeit, vermindert wird (5; 32; 34). Sowohl die ACE-Hemmer, als auch Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten führen zur Reduktion der LV-Masse und der Hypertrophie des Herzens (13; 34). Mehrere große, randomisierte Studien zeigen, dass ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten zwar wirksam bei der systolischen Herzinsuffizienz sind, jedoch keine positiven Effekte auf die diastolische Dysfunktion haben. Die Candesartan-Kohorte (CHARM) ist eine der größten, randomisierten, klinischen Studien zu Candesartan und Herzinsuffizienz. In der *CHARM-Preserved*-Kohorte von 3023 Patienten wurden die Effekte dieses Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten auf eine isolierte diastolische Dysfunktion analysiert. Die Ergebnisse zeigten allerdings keine signifikanten Unterschiede im primären Therapieerfolg zwischen Candesartan-Therapie und Placebo bezüglich der diastolischen Dysfunktion. Der Einfluss auf die Mortalität erreichte ebenso kein signifikantes Niveau (35; 36). Eine weitere multizentrische, randomisierte Studie (I-PRESERVE-Kohorte) untersuchte die Effekte von Irbesartan vs. Placebo auf die diastolische Herzinsuffizienz. Es zeigte sich keine Verbesserung der Symptomatik, Lebensqualität, sowie der Progredienz der Erkrankung im Vergleich zu Placebo (37). Die PEP-CHF-Kohorte untersuchte den ACE-Hemmer Perindopril bei älteren ( $>70$  Jahre) Patienten im Hinblick auf Gesamtmortalität und Krankenhausaufenthalt auf Grund von symptomatischer Herzinsuffizienz. In dem ersten Jahr kam es unter Perindopril-Therapie seltener zu einer stationären Einweisung. Während des gesamten Follow-up zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen den Placebo und der Perindopril-Gruppe. Die Patienten mit ACE-Hemmer schnitten im 6-Minuten-Gehtest besser ab (38).

Ziel der  $\beta$ -Blocker-Therapie ist die Frequenzreduktion und Rhythmuskontrolle, wodurch die Diastole verlängert und die LV-Füllung verbessert wird (5; 13; 32; 33). Zwei große

randomisierte Studien untersuchten die Effekte von Carvedilol (SWEDIC) (39) und Nebivolol (SENIORS) (40) auf die diastolische Dysfunktion. Die  $\beta$ -Blocker-Therapie zeigte insgesamt eine Verbesserung der Symptomatik am ehesten aufgrund einer Herzfrequenzreduktion, jedoch hatte sie keinen Einfluss auf die Prognose. Nebivolol konnte in der SENIORS-Studie den Krankheitsprogress verlangsamen (41). Der symptomatische Nutzen dieser Medikamente wurde in der SENIORS-Studie durch die Reduktion der Herzfrequenz, das höhere Füllungsvolumen während der Diastole, sowie die bessere Belastbarkeit der Patienten, erklärt (41). Die OPTIMIZE-HF-Kohorte untersuchte die Wirkungen einer  $\beta$ -Blocker-Therapie bei Patienten mit systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz. Während Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz durch eine neueingesetzte Therapie mit  $\beta$ -Blocker klinisch deutlich profitiert haben, zeigte sich bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz keine Besserung der Mortalität, Morbidität und stationären Einweisungen aufgrund Progredienz der Erkrankung (42).

Das Hormon Aldosteron stimuliert die Fibrosierung am Herzen und erhöht die daraus resultierende Steifigkeit der Ventrikel. Aldosteron-Antagonisten sind seit langem ein Baustein der Therapie einer Herzinsuffizienz (32). Die Therapie mit dem Aldosteron-Antagonisten Spironolacton verbessert quantitativ die diastolische Dysfunktion, indem das Verhältnis  $E/e'$  sinkt. Dies zeigte die große, randomisierte Kohorte der Aldo-DHF-Studie. Ebenso wird das Remodeling gebremst und die linksventrikuläre Masse reduziert. Allerdings führt eine Spironolacton-Therapie zu keinerlei Besserung der Symptome, des NYHA-Stadiums, der Lebensqualität oder der Belastbarkeit der Patienten (43). Ausstehend ist die TOPCAT-Studie. Diese ist eine weitere große multizentrische randomisierte klinische Studie, welche die Spironolacton-Effekte bei Patienten mit Herzinsuffizienz und normaler EF untersucht. Die Ergebnisse sind noch nicht publiziert (44).

Eine große randomisierte Studie (*Digitalis Investigation Group*) untersuchte die Effekte von Digoxin bei Herzinsuffizienz mit normaler EF und Sinusrhythmus. Dabei wurde gezeigt, dass eine Digitalis-Therapie keinen positiven Effekt bei leichter bis moderater diastolischer Dysfunktion und normalem Sinusrhythmus aufweist. Es wurde keine Verbesserung der Morbidität oder Mortalität der Patienten im Vergleich zum Placebo nachgewiesen (45).

Die aktuell empfohlene Therapie einer Herzinsuffizienz zeigt auch in den neuesten großen randomisierten Studien keine wesentliche Verbesserung der Prognose für Patienten mit

diastolischer Dysfunktion. Mit der medikamentösen Therapie wird überwiegend nur eine Besserung der Symptomatik erreicht.

### 3. Ziele der vorliegenden Studie

Die diastolische Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung mit sehr hoher klinischer Relevanz. Nahezu 50 % aller Patienten mit Herzinsuffizienzzeichen weisen eine HFNEF auf. Mehrere epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion in der Bevölkerung in den letzten Jahren deutlich angestiegen und mit der Prävalenz der systolischen Herzinsuffizienz vergleichbar ist. Die Mortalität bei HFNEF und HFREF ist ähnlich hoch. Aufgrund dieser hohen Morbidität und Mortalität bei den Patienten mit HFNEF besteht ein dringender Bedarf an einer effektiven Therapie. Mehrere große randomisierte Studien zeigen keine Unterschiede zwischen einer Placebo- und Herzinsuffizienztherapie hinsichtlich der Hospitalisierung oder Mortalität bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz. Lediglich verbessern sich die Symptome bei dieser Patientengruppe.

Die Mehrzahl der bisher publizierten epidemiologischen Studien definieren das metabolische Syndrom sowie die einzelnen Bestandteilen - arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie und Adipositas - als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion. Es ist bekannt, dass eine dauerhafte Gewichtsreduktion zur Verbesserung der arteriellen Hypertonie und des Glukose- und Fettstoffwechsels führt. Die Frage, ob eine dauerhafte Gewichtsreduktion die diastolische Herzinsuffizienz positiv beeinflusst, ist noch nicht ausreichend untersucht. In der vorliegenden Studie werden in einem Risikokollektiv adipöser Patienten die folgenden Fragestellungen untersucht:

1. Wie ist die Häufigkeit der diastolischen Dysfunktion bei den adipösen Patienten mit metabolischem Syndrom in unserem Kollektiv und wie unterscheidet sich die Häufigkeit vom Alter, Geschlecht, BMI und metabolischen Syndrom bei den Patienten mit bzw. ohne LVDD und den Kontrollpersonen?
2. Verbessert eine standardisierte, dauerhafte, hypokalorische Gewichtsreduktion die diastolische LV-Funktion bei Männern und Frauen mit schwerer Adipositas?
3. Hat eine Verbesserung der diastolischen Dysfunktion durch erfolgreiche Gewichtsabnahme Einfluss auf die körperliche Belastbarkeit?

## 4. Studienpopulation, Material und Methoden

### 4.1 Aufbau der Studienkohorte, Ein- und Ausschlusskriterien

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit den Effekten einer dauerhaften Gewichtsreduktion auf die diastolische Dysfunktion. Dazu wird eine Studienkohorte aufgebaut, die folgendes Patientenkollektiv umfasste:

- adipöse Personen, die im Zeitrahmen der Studie einem Gewichtsreduktionsprogramm unterzogen wurden
- normalgewichtige Kontrollpersonen
- adipöse Kontrollpersonen

Die letzten zwei Gruppen nehmen im Rahmen der Studie an keinem Diätprogramm teil und halten ihr Gewicht konstant  $\pm 3$  kg. Die ausführliche Methodik wurde bereits publiziert (46).

Seit Januar 2006 erfolgt der Aufbau der Studienkohorte in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II an der Universitätsklinik Regensburg. Alle Teilnehmer werden ambulant in die Studie eingeschlossen, wenn sie die folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

- BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  (adipösen Probanden) bzw. BMI  $20\text{-}25 \text{ kg/m}^2$  (normalgewichtige Kontrollen)
- konstantes Gewicht seit mindestens 3 Monaten  $\pm 3$  kg
- Alter zwischen 30-70 Jahre

Anhand der Patientenanamnese wird das Vorliegen von Ausschlusskriterien überprüft. Weibliche Patienten mit Schwangerschaft werden aus der Studie ausgeschlossen, ebenso wie Patienten mit Krebs-, Nieren- oder Lebererkrankungen. Ein weiteres Ausschlusskriterium ist eine Gewichtsabnahme von mehr 10 % des Körpergewichts in den letzten sechs Monaten. Alle Patienten mit bekanntem Alkohol- oder Drogenabusu, sowie mit schweren psychischen Erkrankungen, werden auch ausgeschlossen. Ebenso werden Patienten nicht eingeschlossen, bei denen eine Therapie mit Kortikosteroiden durchgeführt wird.

Alle Teilnehmer unterschreiben nach erfolgter Aufklärung ein schriftliches Einverständnis zu den Untersuchungen. Die Studie läuft unter Zustimmung der Ethik-Kommission der Universitätsklinik Regensburg.



## 4.2 Rekrutierung von adipösen Teilnehmern über das Gewichtsreduktionsprogramm „OPTIFAST-52 „

Die Probanden werden über die Teilnahme an einem ambulanten Therapieprogramm zur dauerhaften Gewichtsreduktion rekrutiert (OPTIFAST-52-Programm).

Das OPTIFAST-52-Programm ist ein Gewichtsreduktionsprogramm mit medizinischer und psychologischer Betreuung. Das Spezialistenteam umfasst Ärzte, Trophologen, Sport- und Bewegungstherapeuten, sowie Psychologen. Das Programm erstreckt sich über 52 Wochen mit wöchentlichen Gruppensitzungen von maximal 14 Personen. Es wird in vier Phasen unterteilt:

- 1) Einführungs- und Vorbereitungsphase (1 Woche)
- 2) Fastenphase (12 Wochen)
- 3) Umstellungsphase (6 Wochen)
- 4) Stabilisierungsphase von (32 Wochen)

Während der zwölfwöchigen hypokalorischen **Fastenphase** besteht die Nahrung aus einer ballaststoffreichen Formula-Diät (*Nestle Health Care Nutrition GmbH, Germany*), aufgeteilt in fünf Tüten Nährstoffpulver pro Tag. Die Gesamtkalorienzufuhr in dieser Zeit beträgt ca. 800 kcal/Tag.

In der **Umstellungsphase** (sechs Wochen) wird die bilanzierte Formula-Diät stufenweise durch feste Kost ersetzt.

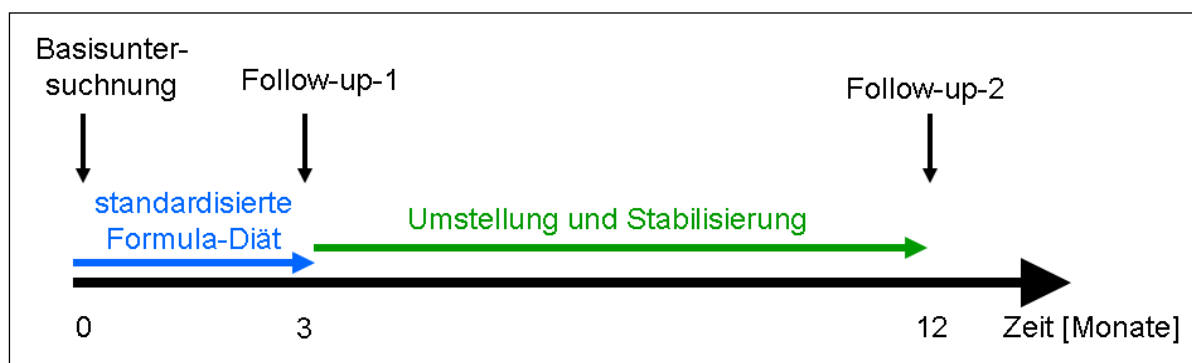
Während der letzten **Stabilisierungsphase** wird die Nahrungsmenge soweit gesteigert bis keine Abnahme mehr stattfindet. Ziel ist, das erreichte Gewicht auf längere Zeit zu erhalten.

## 4.3 Rekrutierung von normalgewichtigen und adipösen Kontrollpersonen

Über Aushänge in der Universitätsklinik und über direktes Ansprechen werden normalgewichtige und adipöse Kontrollpersonen rekrutiert. Alle Teilnehmer erfüllen die gleichen Kriterien und werden den gleichen Untersuchungen unterzogen. Die Kontrollpersonen haben weder an einem Gewichtsreduktionsprogramm teilgenommen, noch eine Diät durchgeführt. Während des gesamten Programms haben die Kontrollteilnehmer ein konstantes Gewicht von +/- 3 kg.

#### 4.4 Ablauf der Phänotypisierung und Studienprotokoll

Die Probanden in der Studie unterziehen sich einer detaillierten Phänotypisierung mit anthropometrischen Daten, biochemischen Analysen, detaillierten diagnostischen Untersuchungen, sowie Eigen- und Familienanamnese, erfasst in standardisierten Fragebögen. Alle Untersuchungen werden zu Beginn der Teilnahme (Baseline), sowie am Ende der Fastenphase (Follow-up-1) und am Ende des Gewichtsreduktionsprogramms (Follow-up-2) durchgeführt (Abb.5).



**Abbildung 5: Ablauf der Phänotypisierung in drei Phasen**

*0 = Baseline-Untersuchung vor Beginn des Programms; 3 = Follow-up-1 nach drei Monate mit der hypokalorischen Diät; 12 = Follow-up-2 nach 12 Monaten, Ende des Programms.*

Die Rekrutierung der Probanden erfolgt nach einem festgelegten Studienprotokoll mit den folgenden Untersuchungen:

- Antropometrie,
- EKG,
- Klinisch-chemische Bioanalyse,
- Sechs-Minuten-Gehtest,
- Indirekte Kalorimetrie,
- Bioelektrische Impedanz Analyse,
- Echokardiographie,
- Carotis-Duplex-Untersuchung,

sowie einem Fragebogen zur Lebensqualität

- SF 36.

### Anthropometrie

Sowohl bei der ersten als auch bei den zwei weiteren Follow-up Untersuchungen werden für alle Patienten anthropometrische Daten erhoben (Größe, Gewicht, Blutdruck und Puls, Taillen- und Hüftumfang).

Das Gewicht wird in leichter Bekleidung und ohne Schuhe gemessen.

Der Körpermassindex bzw. BMI (Body Mass Index) wird aus dem Körpergewicht und Körpergröße berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2$$

Für die Klassifikation der Adipositas gelten nach der *Deutschen Adipositas Gesellschaft (DAG)* (47) folgende Definitionen:

BMI < 20 kg/m <sup>2</sup>	Untergewicht
BMI 20-24 kg/m <sup>2</sup>	Normalgewicht
BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup>	Übergewicht
BMI 30-35 kg/m <sup>2</sup>	Adipositas Grad I
BMI 35-40 kg/m <sup>2</sup>	Adipositas Grad II
BMI ≥ 40 kg/m <sup>2</sup>	Adipositas Grad III

Der Taillenumfang, gemessen an der Mittellinie zwischen der untersten Rippe und dem Becken, und der breiteste Beckenumfang werden bestimmt. Aus diesen zwei Größen berechnet sich die Waist-Hip-Ratio (W/H):

$$\text{W/H} = \text{Taillenumfang (cm)} / \text{Hüftumfang (cm)}$$

Als Normalwerte gelten nach den WHO- und DAG-Kriterien bei Männern ein W/H-Quotient von < 0,9 bei einem Taillenumfang von < 102 cm und bei Frauen ein W/H-Quotient von < 0,85 bei einem Taillenumfang von < 88 cm (47).

Der Blutdruck und der Puls wurden beidseits am Oberarm, nach mindestens 5 Minuten körperliche Ruhe und im leisen Raum, gemessen.

## EKG

Alle Probanden in dieser Studie bekommen ein 12-Kanal Ruhe-EKG zur Bestimmung des Herzrhythmus, der Herzfrequenz, des Lagetyps, der Links- bzw. Rechtsherzhypertrophie, sowie der Ischämiezeichen. Die Untersuchung erfolgt in der kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Regensburg.

## Klinisch-Chemische Bioanalyse

Die Blutproben für die biochemischen Analysen werden ins Zentrum für klinische Chemie und Labormedizin des Universitätsklinikums geschickt. Es wird eine Routine-Laboruntersuchung durchgeführt mit den folgenden Parametern: kleines Blutbild, Differenzial-Blutbild, Gerinnungswerte (Quick, PTT), Leberfunktionsparameter (GOT, GPT, GGT, alkalische Phosphatase, CHE, Bilirubin, Albumin), LDH, Harnsäure, K, Ca, Ph, Na, Kreatinin, Harnstoff.

Zusätzlich werden folgende Spezialuntersuchungen durchgeführt:

- Glukose und Insulin Metabolismus: Nüchtern-Glucose, Nüchtern-Insulin
- Lipid/Lipoprotein Metabolismus: Nüchternplasmaspiegel des Gesamtcholesterins, HDL, LDL, Fettsäuren, Triglyceride, Lipoprotein a, Apolipoproteine
- Kardiovaskuläre Parameter: NT-pro-BNP, Homocystein
- Adipozytokine: Leptin, Adiponektin, Resistin, TNF- $\alpha$ , IL-6

Aus einer Urinprobe werden Analysen für Kreatinin, Albumin und Gesamtprotein durchgeführt.

Alle Blutproben werden im Nüchternzustand nach einer 12-stündigen Nahrungskarenz abgenommen und sofort weiterverarbeitet.

## Sechs-Minuten-Geh-Test

Die kardiovaskuläre und respiratorische Belastbarkeit der Teilnehmer wird anhand eines Sechs-Minuten-Geh-Tests bestimmt. Hierbei werden die gelaufene Distanz und der maximale Puls nach 6 Minuten schnellen Gehens gemessen. Berücksichtigt ist auch die Einnahme von Medikamenten vor dem Beginn der Belastung. Anhand des sog. Borg-Protokolls werden die Kurzatmigkeit und die Müdigkeit der Patienten entsprechend vor und nach dem Test, sowie der subjektive Anstrengungsgrad der Belastung registriert.

### Indirekte Kalorimetrie

Zur Bestimmung des Grundumsatzes wird eine Messung des pulmonalen Gasaustausches durchgeführt. Im nüchternen Zustand für 30 Minuten bei absoluter körperlicher Ruhe werden der O<sub>2</sub>-Verbrauch sowie die CO<sub>2</sub>-Abgabe in der Atemluft gemessen und daraus der respiratorische Quotient und der Grundumsatz in [kcal] berechnet. Die Untersuchung erfolgt mittels Deltatrec™ MBM-100.

### Bioelektrische Impedanz-Analyse (BIA)

Die bioelektrische Impedanz-Analyse (BIA) beruht auf dem Prinzip, dass die unterschiedlichen Körperbestandteile (Fettmasse, Knochen, Muskulatur, Wasseranteil) bei Stromdurchfluss unterschiedliche Widerstände aufbauen. Dadurch kann die Körperkomposition in ihre Körperkomponente - fettfreie Masse und Fettmasse - unterteilt werden.

## **4.5 Echokardiographie**

Für die echokardiographische Untersuchung wird das Standardgerät *Philips iE 33* verwendet. Dieses Gerät verfügt über ein B-Bild, einen kontinuierlichen (CW) und gepulsten (PW) Doppler, einen anatomischen M-Mode und einen Tissue-Doppler.

Die Patienten werden, wie in der Praxis üblich, in Linkseitenlagerung mit dem linken Arm unter dem Kopf und 30 Grad erhöhtem Oberkörper untersucht. Das EKG des echokardiographischen Geräts wird mit den Extremitätenableitungen an der linken und rechten Schulter, sowie am rechten Fuß angeschlossen und während der ganzen Untersuchung kontinuierlich abgeleitet.

Zunächst wird mit einer Standard-Untersuchung zur Beurteilung des gesamten Herzens und der proximalen Aorta angefangen. In der parasternal langen Achse wird im M-Mode die Größe des linken Vorhofs (mm) und der Aortenwurzel (mm) bestimmt. Zu dem Untersuchungsprotokoll gehören noch Messungen im M-Mode vom enddiastolischen (LVEDD) und endsystolischen (LVESD) Durchmesser des linken Ventrikels, von der enddiastolischen posterioren linksventrikulären Wand (PW) und vom intraventrikulären Septum (IVS). Aus den beiden Größen LVEDD und LVESD wird die Fractional Shortening (FS) in Prozent (%) abgeleitet.

Die Bestimmung der linksventrikulären Auswurffraktion (Ejektionsfraktion = EF %) erfolgt im apikalen Vier-Kammer-Blick. Dabei werden das enddiastolische und endsystolische Volumen quantitativ bestimmt und die EF nach der Simpson-Methode ermittelt. Eine von EF  $\geq 50$  % wird als Normwert angenommen.

Im Vier-Kammer-Blick wird die linke Vorhofgröße (cm<sup>2</sup>) planimetrisch gemessen.

Die Klappenstatusbeurteilung aller vier Klappen erfolgt zunächst morphologisch und funktionell im Vier-Kammer-Blick. Anschließend wird im Farbdoppler-Modus nach einer eventuellen Insuffizienz gesucht. Im Falle einer Insuffizienz wurde diese nach Schweregrad im Protokoll notiert: 0 = keine Insuffizienz; 1 = leichtgradig; 2 - 3 = mittel bis höhergradig; 4 = schwergradig. Analog erfolgt eine CW-Doppleruntersuchung zur Beurteilung von Flussbeschleunigungen.

#### **4.5.1 Transmitrales Flussprofil**

Mittels PW-Doppler wird im apikalen Vier-Kammer-Blick das transmitrale Flussprofil abgeleitet. Dazu wird der Marker des PW-Dopplers zwischen dem geöffneten Mitralklappensegel platziert und die Flusskurve abgeleitet. Die maximale Flussgeschwindigkeit der frühdiastolischen Relaxation (E-Welle) und der Vorhofkontraktion (A-Welle) werden ermittelt. Anschließend wird das Verhältnis aus der E-Welle und der A-Welle (E/A) automatisch ermittelt.

Aus dem gleichen Flussprofil wird die Dezelerationszeit (DT) der E-Welle bestimmt. Diese entspricht der Dauer vom maximalen frühdiastolischen Fluss bis zur Wiederkehr auf „Null“. Dazu wird vom Untersucher im Flussprofil der Rückgang bis zur Null-Linie mit einer Linie markiert und die DT ermittelt.

#### **4.5.2 Pulmonalvenen-Doppler**

Im apikalen Vier-Kammer-Blick wird mittels PW-Doppler die S-, D- und AR-Welle des Pulmonalvenenflusses gemessen. Dabei entspricht die S-Welle der systolischen und die D-Welle der frühdiastolischen Pulmonalvenenflussgeschwindigkeit. Aus beiden Größen wird die sog. S/D-Ratio gebildet. Die Ar-Welle entsteht durch die Kontraktion des Vorhofs und

definiert die Flussgeschwindigkeit des atrialen Rückflusses über die Pulmonalvene. Ihre Dauer (Ard) wird ebenfalls gemessen und die Ard-Ad (Dauer der A-Welle im PW-Doppler durch die Mitralklappe) bestimmt.

#### 4.5.3 Gewebedoppler

Das Echo-Gerät wird in den Tissue-Doppler-Mode umgeschaltet, der Farbdoppler aktiviert, und im apikalen Vier-Kammer-Blick die Bewegungen entlang der Längsachse des linken Ventrikels analysiert. Durch eine Cursor-Markierung am lateralen Septum wird der Wert für die frühdiastolische E-Welle ( $e'$ ) abgelesen. Das Echo-Gerät berechnet anschließend automatisch das Verhältnis  $E/e'$ . Neben der  $e'$ -Welle wird auch die  $a'$ -Welle im Gewebedoppler, sowie das  $e'/a'$ -Verhältnis dokumentiert.

#### 4.5.4 Isovolumetrische Relaxationszeit

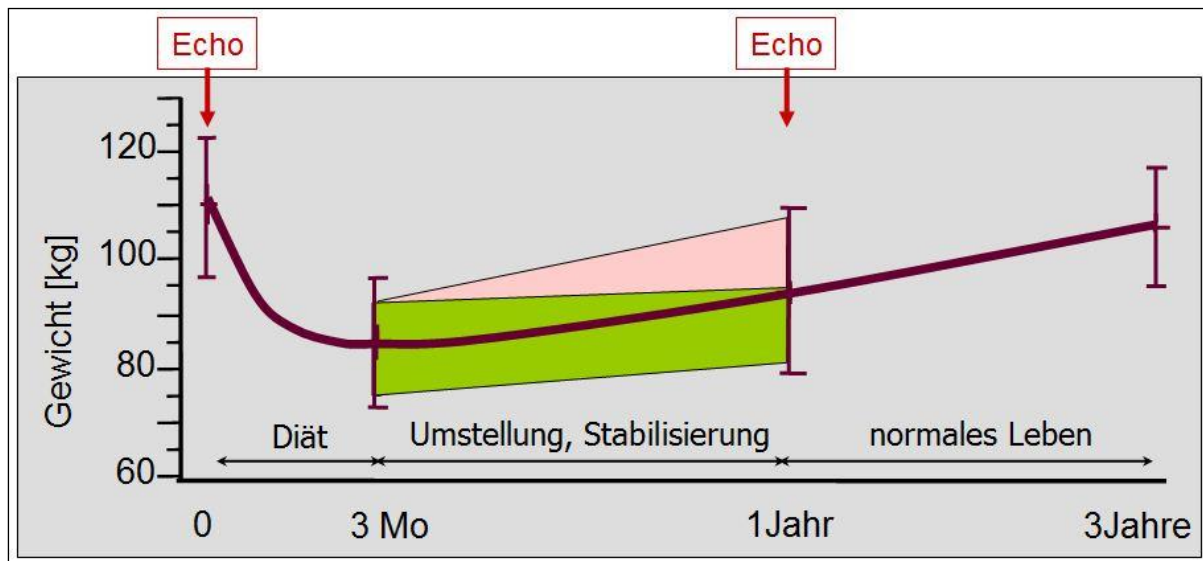
Im Fünf-Kammer-Blick wird der CW-Doppler zwischen der Mitralklappe und dem linksventrikulären Ausflusstrakt eingestellt, so dass gleichzeitig das transmitrale Einstrom- und das transaortale Ausflussprofil erfasst werden. Dabei entspricht die IVRT der Zeitspanne zwischen der Schließung der Aortenklappe und der Öffnung der Mitralklappe. In der Flusskurve ist dies die Zeitspanne zwischen dem vollständigen Sistieren des transaortalen Ausflusses und dem Beginn des transmitralen Einstroms.

#### 4.5.5. Echokardiographische Definition der diastolischen Dysfunktion

In der vorliegenden Studie wird zur Diagnose der LVDD der von *Paulus et al.* vorgeschlagene Algorithmus verwendet (s.o.). Demnach wird eine diastolische Dysfunktion definiert, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

1. Normale systolische Pumpfunktion mit  $EF \geq 50\%$ , und
2. mindestens zwei Kriterien der gestörten Relaxation oder diastolische Steifigkeit:  $E/E' > 8$ ,  $E/A < 0,8$  und Dezelerationszeit  $> 200$  ms, oder  $E/A > 2$  und Dezelerationszeit  $< 160$  ms,  $E' < 10$  cm/s,  $Ard - Ad > 0$  ms, LV-Masse (bei Männer)  $> 149$  g/m<sup>2</sup> bzw  $> 122$  g/m<sup>2</sup> (bei Frauen), oder vergrößerter linker Vorhof (planimetrisch in 4- Kammer-Blick  $> 20$  cm<sup>2</sup>, bzw. 48 mm im M-Mode).

Die diastolische Funktion wurde bei  $e' > 10$  cm/s sowie einer Vorhofgröße  $< 20$  cm<sup>2</sup> als normal definiert.



**Abbildung 6: Klassifizierung der Teilnehmer in „erfolgreiche“ (grün) und „nicht-erfolgreiche“ (rot) Gewichtsreduktion im Verlauf**

Die Abbildung 6 veranschaulicht den Gewichtsverlauf beider Gruppen innerhalb des ersten Jahres. Die Veränderungen der echokardiographischen Parameter vor Beginn des Programms und nach dessen Ende werden anhand dieser Dichotomisierung verfolgt. So sollte die Hypothese überprüft werden, dass insbesondere eine erfolgreiche und dauerhafte Gewichtsreduktion die diastolische Herzinsuffizienz verbessern könnte (Ziel 2).

## 4.6 Methoden der Statistik, Datenverwaltung und Datenbank

### 4.6.1. Statistische Auswertungen

Kontinuierlich verteilte Baselinecharakteristika wurden als Mittelwert mit der zugehörigen Standardabweichung angegeben. Für normalverteilte Variablen wurden Tukey-Tests und für die nicht-normalverteilten Variablen Kruskal-Wallis-Tests verwendet. Kategoriale Variablen wurden mittels Likelihood Ratio-Tests verglichen. Für den Vergleich der Veränderungen vor und nach einer Gewichtsreduktion werden bei den normalverteilten Parametern verbundenen T-Tests bzw. bei den nicht-normalverteilten Parametern verbundenen Wilcoxon-Tests, verwendet. Die Delta-Werte wurden aus dem Follow-up minus den Baseline-Daten gebildet und als Median angegeben. Als statistisch signifikant wurde ein Signifikanzniveau  $p < 0,05$



angenommen. Die statistischen Analysen wurden mittels *JMP 4.0, SAS Institute, Cary, NC, USA*. durchgeführt.

#### **4.6.2. „Erfolgreiche“ und „nicht-erfolgreiche“ Gewichtsreduktion**

Die Teilnehmer in der Studie werden entsprechend ihres Gewichtsverlaufs in Probanden mit „erfolgreicher“ bzw. „nicht-erfolgreicher“ Gewichtsreduktion dichotomisiert. Dabei wird der Verlauf über das gesamte Jahr berücksichtigt und nicht nur die ersten drei Monate der Intervention. Ziel dieser Dichotomisierung ist den häufig zu beobachteten „Jo-jo-Effekt“ Rechnung zu tragen. So werden Probanden, die anfangs deutlich abgenommen haben, danach aber wieder zugenommen haben, auch als „nicht-erfolgreich“ klassifiziert. Hierbei sind drei Kriterien erforderlich um als „erfolgreiche Intervention“ klassifiziert zu werden:

1. mindestens 10 % Gewichtsabnahme nach der hypokalorischen Diät;
2. mindestens 10 % Gewichtsabnahme auch noch in einem Jahr, am Ende des Programms;
3. Gewichtszunahme nach der hypokalorischen Diät bis Ende des Programms von maximal 10 %, bezogen auf das erreichte Gewicht nach der Diät.

#### **4.6.3. Quartileneinteilung**

Neben der o.g. Dichotomisierung in „erfolgreiche“ und „nicht-erfolgreiche“ Therapie werden die Datenverteilungen in Quartile anhand der durch das Programm hervorgerufenen Veränderungen eingeteilt. Dabei werden verschiedene Parameter der Adipositas berücksichtigt, wie Netto-Gewichtsverlust, prozentuale Gewichtsabnahme, prozentuale Veränderung des BMI, prozentuale Veränderung des Taillenumfangs und der Waist-to-hip Ratio, Reduktion der Fettmasse und des prozentualen Fettanteils, Reduktion der epikardialen Fettdicke, Veränderung des Leptinspiegels und der Spiegel weiterer Adipozytokine. Es werden vier Quartile gebildet, indem Quartil 1 die schlechteste und Quartil 4 die beste prozentuale Gewichtsabnahme gezeigt haben.

- Quartil 1  $\triangleq$  25 % (untersten 25 % der Probanden hinsichtlich der Gewichtsreduktion)
- Quartil 2  $\triangleq$  25 - 50 % hinsichtlich der Gewichtsreduktion
- Quartil 3  $\triangleq$  50 - 75 % hinsichtlich der Gewichtsreduktion

- Quartil 4  $\triangleq$  75 % (obersten 25 % der Probanden hinsichtlich der Gewichtsreduktion)

#### **4.6.4. Datenbank und Datenverwaltung**

Alle Untersuchungen werden nach einem standardisierten Protokoll für alle Teilnehmer durchgeführt. Als Datenbanksystem wird *Microsoft Access* verwendet, auf dem alle Daten verschlüsselt gespeichert sind. Die Datenbank wird auf einem Server des Kliniknetzes installiert und somit wird ein unkontrollierter Zugriff verhindert. Um Eingabefehler zu verhindern, werden alle Daten gegengelesen und kontrolliert.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Baseline-Charakteristika der Probanden

#### Antropometrische Daten:

In die vorliegende Arbeit (48) wurden 202 Patienten eingeschlossen, davon waren 45 schlanke Kontrollpersonen und 157 adipöse Probanden. In der Gruppe der adipösen Teilnehmer wurde bei 72 Probanden eine diastolische Dysfunktion nachgewiesen und bei 66 ausgeschlossen. Die restlichen 19 Probanden wurden aus der Statistik ausgenommen (fehlender Follow-up oder freiwilliger Abbruch des Programms).

Das mittlere Alter bei den Probanden mit LVDD war  $49 \pm 9$  Jahre und signifikant höher als bei den adipösen Probanden ohne LVDD  $42 \pm 12$  Jahre, ( $p < 0,001$ ). Im Vergleich zu den adipösen Probanden waren die Kontrollpersonen im Mittel signifikant jünger mit  $38 \pm 12$  Jahre, ( $p < 0,001$ ).

Der Anteil an Frauen lag in der LVDD-Gruppe bei 44 % und in der Gruppe ohne LVDD sowie in der Kontrollgruppe bei 86 % bzw. 53 %. Somit zeigten sich signifikante Unterschiede in der Geschlechtsverteilung zwischen den Gruppen mit adipösen Teilnehmern mit bzw. ohne diastolische Dysfunktion ( $p < 0,001$ ).

Die Tabelle 1 fasst die antropometrische Daten, sowie die wichtigsten Parameter des metabolischen Syndroms von allen Teilnehmern vor Beginn des Programms zusammen.

**Tabelle 1: Baselinecharakteristika der adipösen Studienteilnehmer mit und ohne LVDD im Vergleich zu gesunden normalgewichtigen Kontrollpersonen**

	LVDD (n=72)	Keine LVDD (n=66)	Kontrolle (n=45)
Geschlecht (% Frauen)	44	86*	53
Alter (Jahre)	$49 \pm 9^{**} \uparrow \uparrow$	$42 \pm 12$	$38 \pm 12$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$43.5 \pm 9.7^{**} \uparrow \uparrow$	$37.2 \pm 6.2^{**}$	$23.0 \pm 2.3$
Tallienumfang (cm)	$129 \pm 26^{**} \uparrow \uparrow$	$113 \pm 15^{**}$	$81 \pm 9$
Waist/Hip-Ratio	$1.06 \pm 0.10^{**} \uparrow \uparrow$	$1.15 \pm 0.11^{**}$	$1.24 \pm 0.11$
Fettmasse (%)	$43 \pm 8^{**} \uparrow$	$44 \pm 6^{**}$	$24 \pm 7$
BAI	$42.0 \pm 12.2^*$	$40.9 \pm 5.5^*$	$26.8 \pm 4.0$
Systolischer RR(mmHg)	$141 \pm 31^{**} \uparrow$	$136 \pm 16$	$124 \pm 23$
Diastolischer RR(mmHg)	$86 \pm 20$	$85 \pm 12$	$77 \pm 16$
Arterielle Hypertonie (%)	$64^{**} \uparrow$	$50^{**}$	20

Nüchtern Glukose(mg/dl)	112±42** ††	93±19**	85±8
Insulin (ng/ml)	27±21**	19±16**	7±4
HOMA-IR	8.2±9.4	4.8±5.4	1.5±1.1
Insulin Resistenz (%)	81**†	62**	4
Diabetes (%)	14**†	5	0
HDL-Cholesterin(mg/dl)	48±12††	55±15	63±13
Triglyceride (mg/dl)	158±97** ††	110±51	100±73
Non-HDL Chol. (mg/dl)	150±40	141±35	136±41
GOT (U/l)	29±10	26±12	24±9
GPT (U/l)	39±18	37±29	24±9
MetS (%)	56**†	38**	0
n MetS Komponenten	2.8±1.1**	2.4±0.9**	0.7±0.8

**Legende:**

**LVDD**= adipöse Teilnehmer linksventrikuläre diastolische Dysfunktion; **Kein LVDD** = adipöse Teilnehmer ohne linksventrikuläre diastolische Dysfunktion

**MetS**= metabolisches Syndrom; **BAI**= body adiposity index; **BMI** = Body Mass Index

\* $p < 0,05$  vs. Kontrolle; \*\* $p < 0,001$  vs. Kontrolle; †  $p < 0,05$  vs. Adipositas ohne LVDD; †† $p < 0,001$  vs. Adipositas ohne LVDD

Signifikante Unterschiede zeigten sich beim Vergleich der Parameter des metabolischen Syndroms unter beiden Gruppen mit adipösen Teilnehmer mit bzw. ohne LVDD. Die Teilnehmer mit nachgewiesener LVDD hatten einen signifikant höheren BMI-Wert  $43.5 \pm 9.7$  kg/m<sup>2</sup> verglichen mit den adipösen Patienten ohne LVDD mit BMI  $37.2 \pm 6.2$  kg/m<sup>2</sup>, ( $p < 0,01$ ). In der Taillenumfangmessung und der Waist/Hip-Ratio imponierten ebenfalls signifikante Unterschiede: Taillenumfang in der LVDD-Gruppe von  $129 \pm 26$  cm und in der Gruppe ohne LVDD  $113 \pm 15$  cm ( $p < 0,001$ ), Waist/Hip-Ratio entsprechend  $1,06 \pm 0,1$  und  $1,15 \pm 0,11$  ( $p < 0,001$ ).

64 % der Probanden mit nachgewiesener diastolischen Funktionsstörung hatten zusätzlich eine arterielle Hypertonie, dagegen nur 50 % der adipösen Patienten ohne LVDD ( $p < 0,05$ ). Eine Insulinresistenz (definiert als HOMA-Index  $\geq 2,5$ ) wurde bei 81 % der Patienten mit LVDD beobachtet, 14 % hatten einen Diabetes mellitus. Unter den adipösen Patienten ohne LVDD hatten 62 % eine Insulinresistenz ( $p < 0,05$ ) und nur bei 5% war ein manifester Diabetes mellitus nachgewiesen ( $p < 0,001$ ).

In der Kontrollgruppe hatten alle Teilnehmer per definitionem einen normalen BMI ( $23,0 \pm 2,3$  kg/m<sup>2</sup>), Taillenumfang ( $81 \pm 9$  cm) sowie eine normale Waist/Hip-Ratio (1,24).

Bei der laborchemischen Analyse zeigten die adipösen Teilnehmer höhere Triglycerid- und niedrige HDL-Werte im Vergleich zu den Kontrollpersonen (HDL-Cholesterin  $63 \pm 13 \text{ mg/dl}$ ; Triglyceride  $100 \pm 73 \text{ mg/dl}$ ). Signifikante Unterschiede imponieren ebenfalls beim Vergleich der adipösen Teilnehmer mit bzw. ohne LVDD. Die LVDD-Gruppe zeigte die niedrigsten HDL-Cholesterin-Werte  $48 \pm 12 \text{ mg/dl}$  ( $p < 0,001$ ) und die höchsten Triglyceridwerte  $158 \pm 97 \text{ mg/dl}$  ( $p < 0,001$ ). Die adipösen Patienten ohne nachgewiesene diastolische Funktionsstörung hatten dagegen im Mittel ein HDL-Cholesterin von  $55 \pm 15 \text{ mg/dl}$  und Triglyceride von  $110 \pm 51 \text{ mg/dl}$ .

#### Echokardiographische Parameter:

Bei allen Teilnehmern wurden vor Therapiebeginn die echokardiographischen Standardparameter abgeleitet. In allen Gruppen wurde eine normale linksventrikuläre Pumpfunktion ( $EF > 60\%$ ) gemessen. In der Tabelle 2 sind die echokardiographischen Parameter aller Gruppen vor Beginn des Programms zusammengefasst.

**Tabelle 2: Echokardiographische Parameter bei adipösen Studienteilnehmern mit und ohne LVDD im Vergleich zu gesunden normalgewichtigen Kontrollpersonen vor Einschluss in das Therapieprogramm**

	<b>Kontrolle (n=45)</b>	<b>Keine LVDD (n=66)</b>	<b>LVDD (n=72)</b>
<b>LV-DD (mm)</b>	$48 \pm 5$	$50 \pm 5^*$	$54 \pm 6^{**\dagger}$
<b>LV-SD (mm)</b>	$28 \pm 4$	$31 \pm 4$	$34 \pm 6^*$
<b>IVS (mm)</b>	$8.6 \pm 1.4$	$9.8 \pm 1.6$	$12.3 \pm 2.0^{*\dagger}$
<b>PW (mm)</b>	$8.3 \pm 1.2$	$9.1 \pm 1.4$	$11.4 \pm 1.5^{*\dagger}$
<b>Relative Wanddicke</b>	$0.34 \pm 0.04$	$0.37 \pm 0.07$	$0.43 \pm 0.07^{**\dagger\dagger}$
<b>LVH (%)</b>	2	8	$51^{**\dagger\dagger}$
<b>Epikardiales Fett (mm)</b>	$1.1 \pm 1.3$	$5.3 \pm 2.6^{**}$	$8.9 \pm 3.9^{**}$
<b>EF (%)</b>	$70 \pm 7$	$64 \pm 7^*$	$63 \pm 9^*$
<b>E (cm/s)</b>	$86 \pm 19$	$84 \pm 16$	$75 \pm 19$
<b>A (cm/s)</b>	$61 \pm 15$	$69 \pm 15$	$76 \pm 19$
<b>E/A</b>	$1.5 \pm 0.5$	$1.3 \pm 0.4^*$	$1.0 \pm 0.4^{**\dagger}$
<b>DT (ms)</b>	$207 \pm 48$	$207 \pm 54$	$244 \pm 91^{**}$
<b>IVRT (ms)</b>	$82 \pm 17$	$91 \pm 20$	$106 \pm 20^{*\dagger}$
<b>E' (cm/s)</b>	$18.4 \pm 7.1$	$16.8 \pm 6.1$	$10.5 \pm 5.4$
<b>A' (cm/s)</b>	$11.0 \pm 4.6$	$12.8 \pm 6.5$	$12.7 \pm 6.8$
<b>E'/A'</b>	$1.8 \pm 0.7$	$1.5 \pm 0.6^*$	$0.8 \pm 0.4^{*\dagger}$
<b>E/E'</b>	$5.2 \pm 2.2$	$5.4 \pm 1.5$	$8.9 \pm 5.8^{**\dagger\dagger}$

<b>Ard-Ad (ms)</b>	-15±46	-17±43	8±42*†
<b>LA-Diameter (mm)</b>	35±4	39±5*	46±5**††
<b>LA-Fläche (cm<sup>2</sup>)</b>	15±3	16±2	22±6†
<b>LV-Masse<sub>BSI</sub> (g/m<sup>2</sup>)</b>	99±26	99±19	140±31**††
<b>LV Tei</b>	0.52±0.10	0.60±0.20	0.65±0.18
<b>TAPSE (mm)</b>	24±5	24±5	26±5
<b>TASV (cm/s)</b>	16.7±3.8	16.5±3.0	17.0±8.2

**Legende:**

**LVH** = linksventrikuläre Hypertrophie **LV-DD** = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter, **LV-SD** = linksventrikulärer endsystolischer Diameter; **IVS** = intraventrikuläres Septum; **PW** = posteriore Wand; **DT** = Dezelerationszeit; **IVRT** = isovolumetrische Relaxationszeit

\* $p < 0,05$  vs. Kontrolle; \*\* $p < 0,001$  vs. Kontrolle; †  $p < 0,05$  vs. Adipositas ohne LVDD; ††  $p < 0,001$  vs. Adipositas ohne LVDD

Mehr als die Hälfte (51 %) der adipösen Patienten mit LVDD wiesen eine linksventrikuläre Hypertrophie (LV-Index  $> 122 \text{ g/m}^2$  für Frauen bzw.  $> 149 \text{ g/m}^2$  für Männer) auf. Dagegen zeigten nur 8 % der übergewichtigen Teilnehmer ohne LVDD und 2% der Kontrollpersonen eine LVH ( $p < 0,001$ ).

Im Vier-Kammer-Blick wurde die planimetrische Fläche des linken Vorhofs gemessen. In der Gruppe mit LVDD zeigte sich im Durchschnitt ein signifikant größerer Vorhof mit einer mittleren Fläche von  $22 \pm 6 \text{ cm}^2$  ( $p < 0,05$ ). In der Kontrollgruppe und den adipösen Probanden ohne LVDD war die Vorhof-Fläche (im Mittel  $15 \pm 3$  bzw.  $16 \pm 2 \text{ cm}^2$ ) normal.

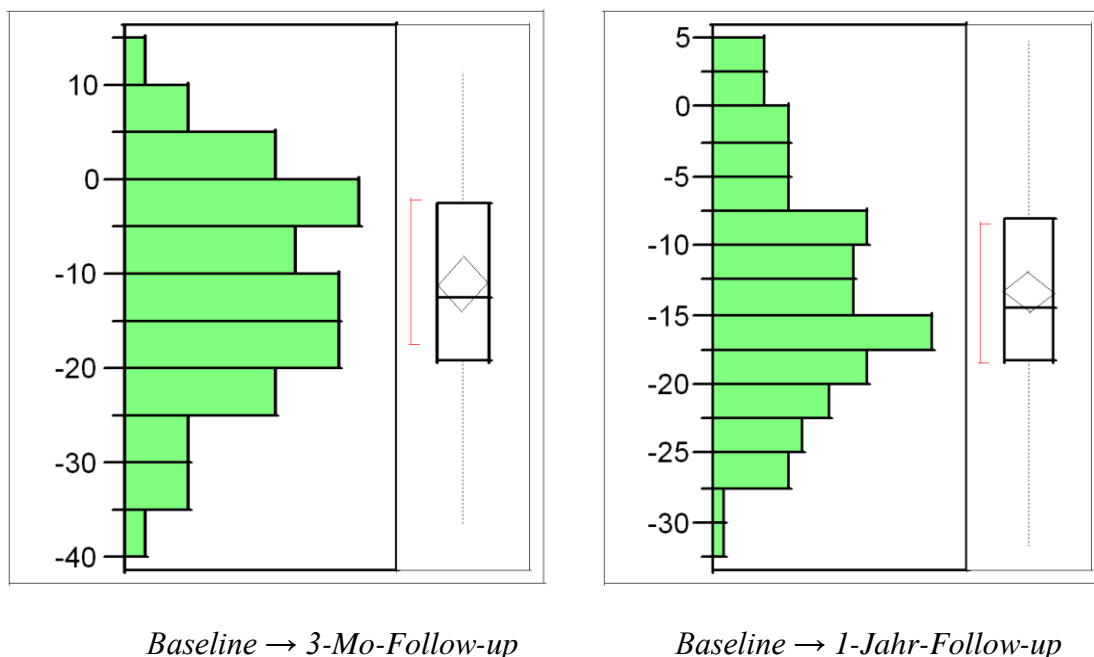
Des Weiteren wurden die Parameter der diastolischen Dysfunktion abgeleitet. Das mittlere transmitrale E/A-Verhältnis war in der adipösen Gruppe mit LVDD mit  $1,0 \pm 0,4$  niedriger als bei den Probanden ohne LVDD ( $1,3 \pm 0,4$ ) und den Kontrollpersonen ( $1,5 \pm 0,5$ ). Das Signifikanzniveau wurde jedoch nur im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht ( $p < 0,05$ ).

Die Dezelerationszeit (DT) der E-Welle und die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) haben ein ähnliches Bild gezeigt. Eine DT von  $244 \pm 91 \text{ ms}$  wurde bei den Probanden mit LVDD gemessen. Die in der Kontrollgruppe gemessene DT war mit  $207 \pm 48 \text{ ms}$  signifikant niedriger ( $p < 0,001$ ). Die IVRT war ebenfalls signifikant länger in der LVDD-Gruppe ( $106 \pm 20 \text{ ms}$ ) verglichen mit den Patienten ohne LVDD ( $91 \pm 20 \text{ ms}$ ) und den Kontrollpersonen ( $82 \pm 17 \text{ ms}$ ) ( $p < 0,05$  für beide Gruppen).

Von den Messungen der E-Welle über der Mitralklappe und der e'-Welle, gemessen mittels Gewebedoppler, wurde das Verhältnis  $E/e'$  abgeleitet. In der LVDD-Gruppe betrug es  $8,9 \pm 5,8$ . Bei den Kontrollpersonen bzw. den adipösen Probanden ohne LVDD wurde im Mittel ein  $E/e'$ -Verhältnis von  $5,2 \pm 2,2$  bzw.  $5,4 \pm 1,5$  gemessen. Die Unterschiede waren mit  $p < 0,001$  jeweils deutlich signifikant.

## **5.2 „Erfolgreiche“ und „nicht-erfolgreiche“ Therapie**

Das wesentliche Ziel dieser Arbeit ist zu überprüfen, ob eine dauerhafte Gewichtsreduktion die diastolische Dysfunktion des Herzens verbessern kann (Ziel 2). Dieses wurde anhand der in 4.6. beschriebenen Dichotomisierung in eine „erfolgreiche“ bzw. eine „nicht-erfolgreiche“ Intervention verfolgt. Die Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Patienten anhand der prozentualen Gewichtsreduktion nach drei Monaten und einem Jahr. Durch die hypokalorische Diät wurde im Mittel eine Gewichtsreduktion in den ersten drei Monaten von 14,4 % und nach einem Jahr von 12,5 % des Ausgangswerts erreicht. 61 % der eingeschlossenen Studienteilnehmer erreichten nach einem Jahr eine Gewichtsreduktion von  $\geq 10$  % des Körpergewichts. Unter Berücksichtigung der Probanden, die nach der hypokalorischen Diät wieder maximal 10 % an Gewicht zugenommen haben (bezogen auf das Minimalgewicht nach der 3-monatigen hypokalorischen Diätphase), wurden 47 % der Teilnehmer als „erfolgreich therapiert“ klassifiziert.



**Abbildung 7: Histogramme der prozentualen Gewichtsreduktion nach 3 Monaten (links) und nach 1 Jahr (rechts)**

Anhand dieser Einteilung wurden die echokardiographischen Parameter bei allen adipösen Teilnehmern miteinander verglichen.

Das Verhältnis  $E/e'$  wurde bei den Probanden nach "erfolgreicher" und "nicht-erfolgreicher" Gewichtsreduktion gegenübergestellt. So konnte in der Gruppe ohne dauerhafte Gewichtsreduktion eine nicht-signifikante Veränderung (Delta im Mittel  $1,48 \pm 2,23$ ) festgestellt werden. In der Gruppe mit erfolgreicher Intervention hat sich dagegen das Verhältnis  $E/e'$  mit einem Delta im Mittel  $-0,65 \pm 1,84$  signifikant verkleinert ( $p < 0,007$ ).

Die Gewebedoppler-Messung der  $e'$ -Welle wurde ebenfalls in den beiden Gruppen verglichen. Dabei wurde in der erfolgreichen Gruppe eine Abnahme der  $e'$ -Welle unter Gewichtsreduktion mit einer Differenz von  $2,23 \pm 4,10$  cm/s beobachtet, wohingegen in der nicht erfolgreichen Gruppe eine Zunahme der  $e'$ -Welle festzustellen war ( $-1,81 \pm 7,50$  cm/s,  $p < 0,05$ ).

Das Delta der E/A-Ratio war unter erfolgreicher Gewichtsreduktion im Mittel um  $0,15 \pm 0,25$  angestiegen, dagegen bei den Patienten, bei denen die Therapie als "nicht-erfolgreicher" galt um  $0,05 \pm 0,37$  abgefallen ist. Insgesamt war das E/A-Verhältnis bei einer dauerhaften,



erfolgreichen Gewichtsreduktion am Ende des Programms signifikant größer als bei fehlender Gewichtsreduktion ( $p = 0,023$ ).

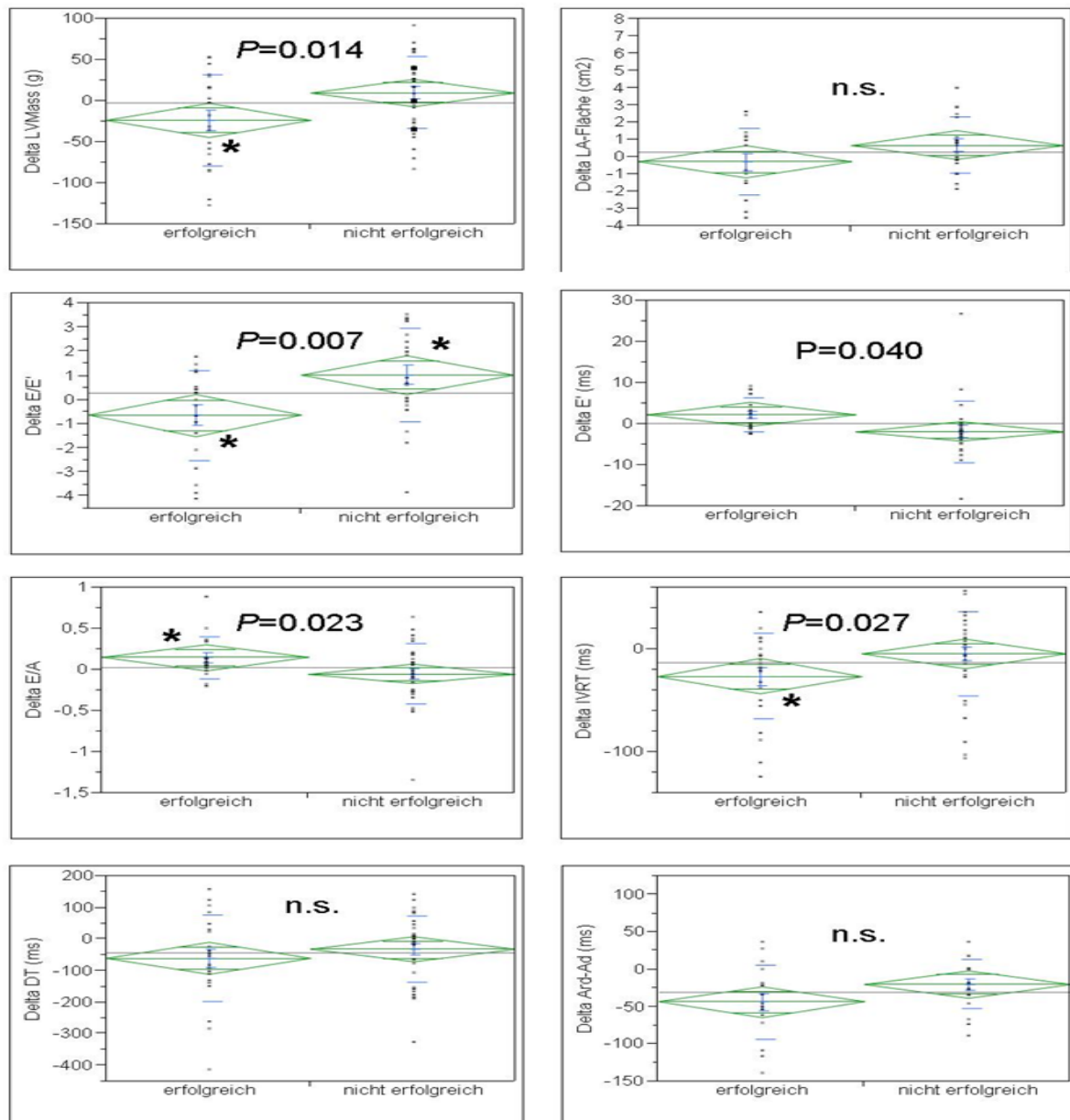
Bei Betrachtung der isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT) haben sich negative Delta in beiden Gruppe vor und nach der Therapie gezeigt. Die IVRT nahm somit in beiden Gruppen nach Abschluss des Programms ab. In der Gruppe, die als „erfolgreich“ klassifiziert wurde, betrug das Delta  $-26,52 \pm 41,6$  und signifikant kürzer als in der „nicht-erfolgreiche“ Gruppe mit einem Delta von  $-4,50 \pm 41,5$  ( $p = 0,027$ ).

Die LV-Masse hat unter erfolgreicher Gewichtsreduktion deutlich abgenommen. Im Durchschnitt sank die LV-Masse um  $-16 \pm 65$  g. In der Vergleichsgruppe der „nicht-erfolgreichen“ Therapie konnte keine Reduktion der LV-Masse festgestellt werden. Diese Unterschiede erwiesen sich als deutlich signifikant ( $p = 0,014$ ).

Bei Patienten nach erfolgreicher Intervention sowie in der gegenübergestellten Gruppe wurde die planimetrisch gemessene Vorhofgröße nur geringfügig kleiner ( $0,21 \pm 2,15$  cm<sup>2</sup> bzw.  $1,25 \pm 0,37$  cm<sup>2</sup>). Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Keine Signifikanz zeigte sich bei den Messungen der Dezelerationszeit der E-Welle (DT) und der Ard-Ad.

Abbildung 8 zeigt den Vergleich der beiden Gruppen nach Dichotomisierung in „erfolgreich“ und „nicht-erfolgreich“ abgeschlossener Therapie.



**Abbildung 8: Veränderungen echokardiographischer Parameter der diastolischen Dysfunktion (vor und nach einer Gewichtsreduktion) anhand der Dichotomisierung in „erfolgreiche“ und „nicht-erfolgreiche“ Therapie**

*Student-t-Test zum Vergleich „erfolgreiche“ vs. „nicht-erfolgreiche“ Therapie; Vergleich vor vs. nach einer Diät mit Student-t-Test bei normalverteilten Parameter, bzw. Wilcoxon-Test bei nicht-normal verteilten Parameter*

### 5.3 Einteilung in Quartile

Für die nachfolgenden Untersuchungen wurden alle adipösen Patienten in vier unterschiedliche Quartilen wie folgt eingeteilt:

- Quartil 1 < 25 % (Gewichtsreduktion von weniger als 1 % oder Zunahme nach Ende des Programms)

- Quartil 2  $\triangleq$  25 - 50 % (Gewichtsreduktion von maximal 3 %)
- Quartil 3  $\triangleq$  50 - 75 % (Gewichtsreduktion von maximal 12 %)
- Quartil 4  $\geq$  75 % (Gewichtsreduktion von mindestens 19 %)

Anhand dieser Quartilenbildung wurden die verschiedenen echokardiographische Parameter der diastolischen Dysfunktion analysiert.

Mit zunehmender Gewichtsreduktion von Quartil 1 zu Quartil 4 sinkt das E/e'-Verhältnis. Allerdings wurde das Signifikanzniveau nur zwischen Quartil 1 vs. Quartil 4 erreicht ( $p < 0,05$ ). Ein ähnliches Bild zeigte die e'-Welle, welche mit stärkerer Gewichtsabnahme von Delta  $-3,17 \pm 6,39$  im ersten bis Delta  $1,63 \pm 4,98$  im letzten Quartil signifikant zunahm ( $p < 0,05$ ).

Die Dezelerationszeit der E-Welle (DT) hat sich bei allen Probanden nach der Gewichtsreduktion verkürzt. Hierbei konnte eine negative Korrelation zwischen der Gewichtsabnahme und der Dezelerationszeit beobachtet werden. Diese Tendenz erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau.

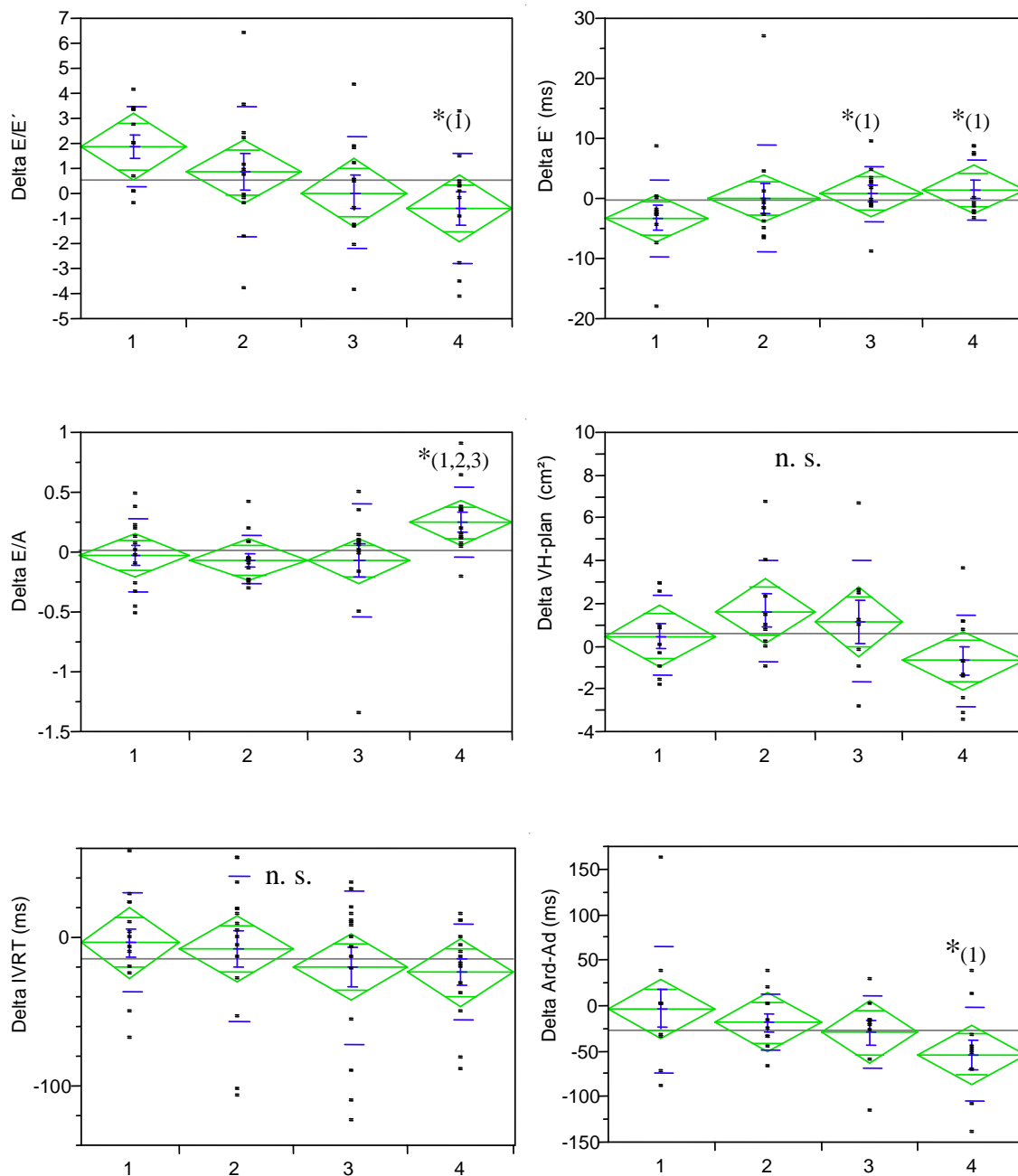
In allen Quartilen hat sich die IVRT nach der Therapie verkürzt. Im vierten Quartil, der sogleich die größte prozentuale Veränderung der Adipositasparameter aufwies, wurde im Mittel die deutlichste Verkürzung der IVRT ( $-23,07 \pm 32,47$ ) festgestellt. Im ersten Quartil dagegen war das Delta der IVRT im Mittel  $3,0 \pm 33,60$ . Die Unterschiede haben jedoch keine Signifikanz erreicht.

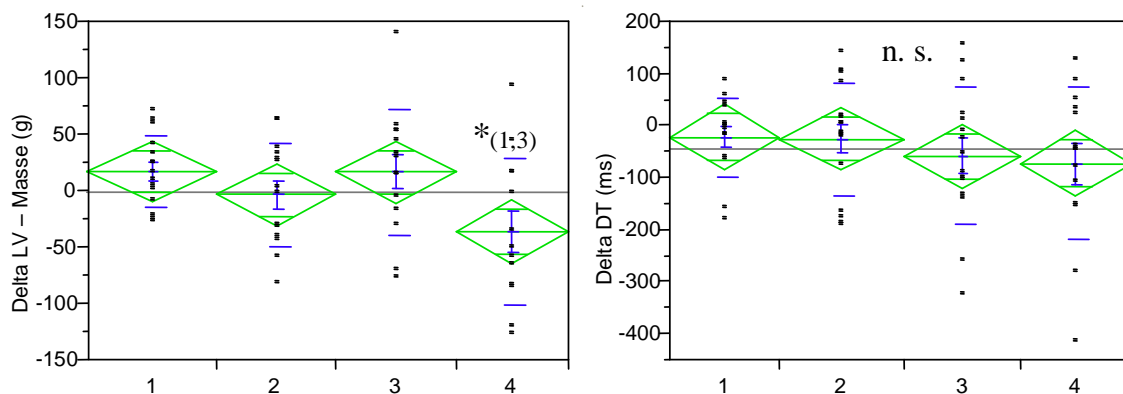
Bei Betrachten der Veränderung des E/A-Verhältnisses zeigte sich in den ersten drei Quartilen keine Veränderung, jedoch haben die Patienten mit der stärksten Gewichtsabnahme am Ende des Follow-up den größten Profit gezeigt. Das Verhältnis in dieser Gruppe wies ein positives Delta von  $0,25 \pm 0,29$  auf ( $p = 0,032$ ).

Die linksventrikuläre Masse wurde bei allen Probanden bestimmt. Im 4. Quartil (größte Gewichtsreduktion) zeigte sich eine signifikante Reduktion der LV-Masse mit einem Delta von  $-36 \pm 65$  ( $p < 0,001$ ).

Die Geometrie des linken Vorhofs hat keine signifikanten Veränderungen innerhalb der Quartilen gezeigt. Hierbei konnte keine Korrelation zwischen der planimetrischen Vorhofgröße und dem Ausmaß der Gewichtsreduktion nachgewiesen werden.

Die Veränderungen (Deltas) der echokardiographischen Parameter in den Quartilen sind in Abbildung 9 graphisch dargestellt. Auf der x-Achse sind die Quartile 1 bis 4 gezeigt. Quartil 1 weist die geringste, Quartil 4 größte Gewichtsreduktion auf.





**Abbildung 9: Vergleich von Veränderungen echokardiographischer Parameter der diastolischen Dysfunktion in Abhängigkeit der Gewichtsreduktion (Quartilen 1 bis 4, Q 1 – geringste Gewichtsreduktion, Q 4 – stärkste Gewichtsreduktion)**

*Student-t-Test bei normalverteilten Parameter, bzw. Wilcoxon-Test bei nicht-normal verteilten Parameter \*  $p < 0,05$  vs. (Quartil);*

## 5.4 Belastbarkeit der Patienten

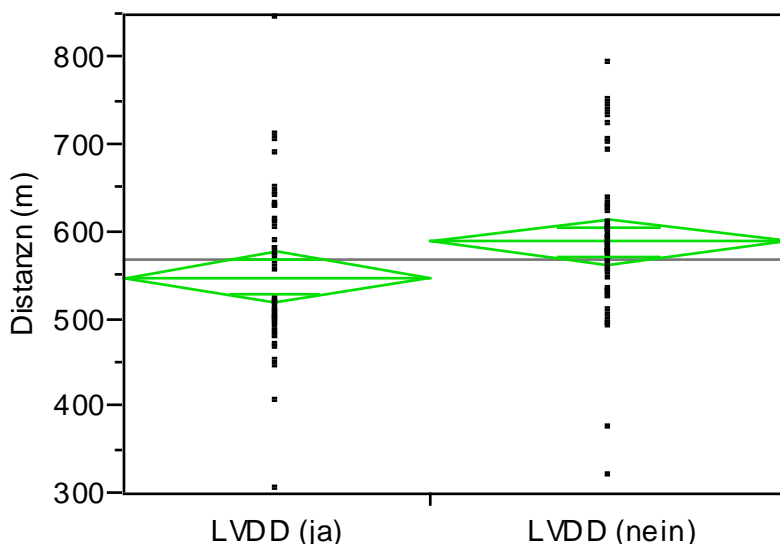
Um die subjektive Belastbarkeit der Teilnehmer im Verlauf zu überprüfen, wurde der standardisierte Sechs-Minuten-Geh-Test benutzt. Gemessen wurden die zurückgelegte Strecke innerhalb von sechs Minuten, sowie der maximale Puls am Ende der Belastung. Die Probanden sollten außerdem die subjektiven Symptome angeben, die unter Belastung aufgetreten sind. Der gleiche Test wurde vor Beginn des Programms sowie am Ende der hypokalorischen Phase und nach einem Jahr durchgeführt. Die Tabelle 3 erfasst die Ergebnisse im Verlauf.

**Tabelle 3: Übersicht der Ergebnisse aus dem Sechs-Minuten-Geh-Test bei den adipösen Teilnehmern. Patienten mit und ohne diastolischer Dysfunktion (LVDD) am Anfang (Baseline) und am Ende (1-Jahr-Follow-up) des Programms**

	Baseline		1-Jahr Follow up	
	LVDD	Keine LVDD	LVDD	Keine LVDD
<b>Distanz (m)</b>	550 ± 21	590 ± 13 **	632 ± 20 ††	636 ± 18
<b>Puls (/min)</b>	127 ± 21	134 ± 18	104 ± 5 ††	122 ± 4 †
<b>6 Minuten Belastung ohne Unterbrechungen(%)</b>	97		89	

\*\*  $p < 0,01$  vs. LVDD-Gruppe; †  $p < 0,05$  vs. Baseline; ††  $p < 0,01$  vs. Baseline.

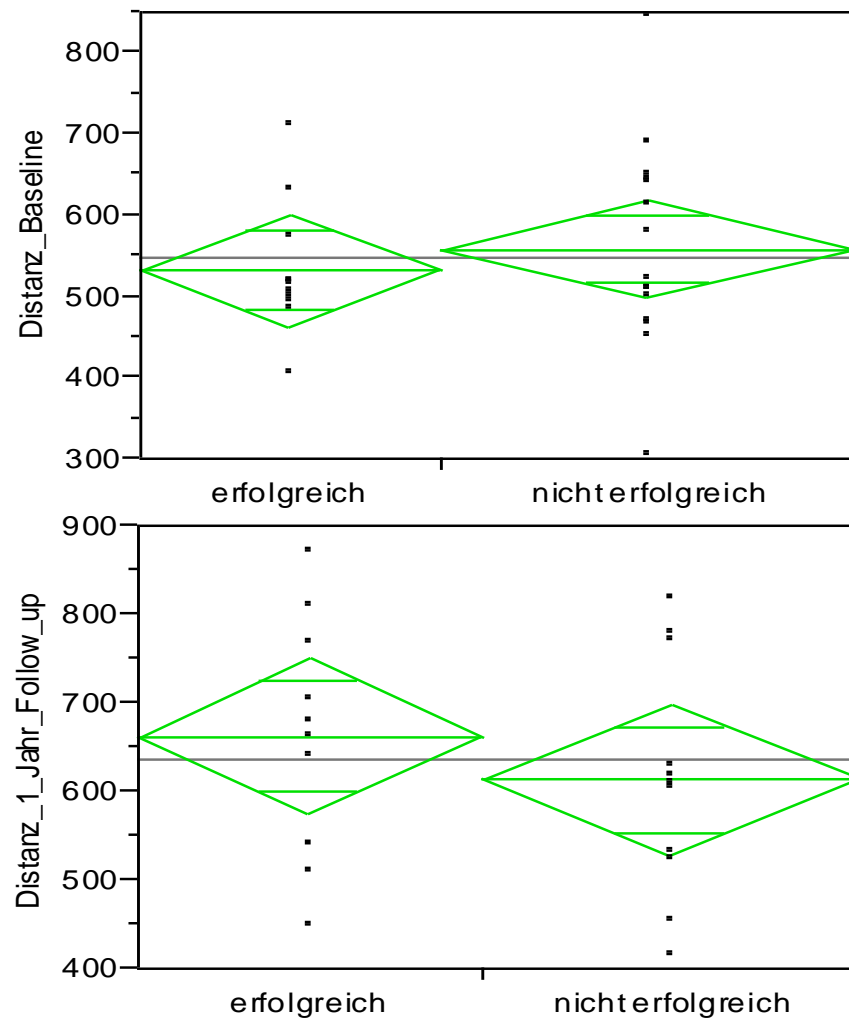
Die durchschnittliche Distanz, welche von den Probanden erreicht wurde, war am Ende des Programms länger als bei der Aufnahme. Zum Baselinezeitpunkt haben die adipösen Probanden ohne diastolische Dysfunktion im Mittel signifikant längere Strecken erreicht als Patienten mit LVDD ( $590 \pm 13$  m vs.  $550 \pm 21$  m;  $p < 0,01$ ) (s. Tabelle 3 und Abb.10). Nach einem Jahr zeigte sich nur bei den Probanden mit LVDD eine signifikant längere Strecke im Vergleich zu Beginn ( $632 \pm 20$  cm,  $p < 0,01$ ) (Tabelle 3). Dabei wurde die Herzfrequenz niedriger. In der LVDD-Gruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz mit einer Abnahme im Durchschnitt von  $127 \pm 21$  /min auf  $104 \pm 5$  /min ( $p < 0,01$ ). Ein ähnliches Bild, jedoch mit niedriger Signifikanz, wurde in der Nicht-LVDD-Gruppe beobachtet ( $134 \pm 18$  bpm am Beginn und  $122 \pm 4$  am Ende des Programms,  $p < 0,05$ ).



**Abbildung 10: Erreichte Strecke in m bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion (LVDD ja) und ohne diastolische Dysfunktion (LVDD nein) vor Beginn des Programms**

*p < 0,01 vs. LVDD-Gruppe*

Es sollte die Hypothese überprüft werden, dass nur eine erfolgreiche, dauerhafte Gewichtsreduktion die diastolische Dysfunktion und die körperliche Ausdauer verbessern kann. Anhand der o.g. Dichotomisierung in "erfolgreiche" und "nicht-erfolgreiche" Therapie wurde die erreichte Distanz bei den Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz analysiert. Die Abbildung 11 zeigt die Unterschiede in der erreichten Distanz bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion. Zum Baselinezeitpunkt zeigte sich in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (erfolgreiche Gewichtsabnahme  $532 \pm 33$  m, nicht-erfolgreiche Gewichtsabnahme  $559 \pm 28$  m;  $p = 0,54$ ). Im 1-Jahr-Follow-up erwies sich eine signifikant längere Strecke bei den Teilnehmern mit LVDD, die erfolgreich an Gewicht abgenommen haben. Dahingegen zeigte sich bei den Probanden mit LVDD, die keine Gewichtsreduktion erreichten keine signifikante Besserung der zurückgelegten Distanz (erfolgreiche Gewichtsabnahme  $663 \pm 42$  m, nicht-erfolgreiche Gewichtsabnahme  $614 \pm 40$  m;  $p < 0,05$ ).



**Abbildung 11: Erreichte Strecke in Sechs-Minuten-Gehtest je nach erfolgreiche vs. nicht-erfolgreiche Gewichtsreduktion bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion zum Baselinezeitpunkt (oben) und nach dem 1-Jahr-Follow-up (unten)**

Zusätzlich wurden anhand der o.g. Quartilen-Einteilung (Quartil 1 geringste Gewichtsreduktion vs. Quartil 4 stärkste Gewichtsreduktion) die erreichte Strecke und die maximale Herzfrequenz verfolgt. Zu Beginn des Programms zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich der erreichten Gehstrecke (Q1  $585,9 \pm 30$  m vs. Q4  $596,4 \pm 31$  m;  $p = 0,81$ ). Ein ähnliches Bild wurde bei der maximalen Herzfrequenz beobachtet (Q1  $137 \pm 5$  bpm vs. Q4  $134 \pm 4$  bpm;  $p = 0,63$ ). Nach einem Jahr konnte nur in der Gruppe mit der stärksten Gewichtsreduktion eine signifikante Verlängerung der Distanz festgestellt werden ( $671,4 \pm 22$  m;  $p < 0,01$ ). In Quartil 1, mit der geringsten Gewichtsabnahme, konnte dagegen nur eine geringere Verbesserung der Gehstrecke beobachtet werden ( $638 \pm 23$  m; n.s.). Die maximale Herzfrequenz war in Quartil 4, mit der stärksten Gewichtsreduktion, signifikant niedriger im Vergleich zur Baseline ( $111 \pm 5$ ;  $p < 0,01$ ). Im Vergleich zu den



gegenüber gestellten Probanden, mit der schlechtesten Gewichtsabnahme, zeigte sich ebenfalls ein signifikant niedrigerer Puls am Ende des Programms. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4: Ergebnisse für die erreichte Distanz und die maximale Herzfrequenz nach Einteilung in Quartile. Quartil 1 mit der geringsten und Quartil 4 mit der stärksten Gewichtsreduktion nach einem Jahr**

	Baseline		1Jahr-Follow-up	
	Quartil 1	Quartil 4	Quartil 1	Quartil 4
<b>Distanz (m)</b>	585,9 ± 30	596,4 ± 31	638 ± 23	671,4 ± 22**
<b>Puls (bpm)</b>	137 ± 5	134 ± 4	133 ± 6	111 ± 5 **††

\*\*  $p < 0,01$  vs. Baseline; ††  $p < 0,01$  vs. Quartil 1

## 6. Diskussion

### 6.1 Effekte der Gewichtsreduktion auf die diastolische Dysfunktion

In der vorliegenden Studie sollte in einem Kollektiv von 202 adipösen und normalgewichtigen Probanden die Häufigkeit der diastolischen Dysfunktion (Ziel 1) sowie die Effekte einer dauerhaften Gewichtsreduktion (Ziel 2) überprüft werden. Die diastolische Herzinsuffizienz wurde bereits oft mit der Adipositas und dem metabolischen Syndrom assoziiert (s.u.) (49; 50; 51). Die therapeutischen Ansätze mit unterschiedlichen Herzinsuffizienzpharmaka zeigen Veränderungen von unterschiedlichen Parametern der diastolischen Funktionsstörung, jedoch keine positiven Effekte auf das Überleben. Die Frage, ob eine dauerhafte Gewichtsreduktion die diastolische Herzinsuffizienz verbessern kann, ist aus diesem Grund von hoher klinischer Relevanz. In unserem Patientenkollektiv von adipösen Probanden konnten wir zeigen, dass ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Adipositas und der diastolischen Herzinsuffizienz besteht. Zudem konnten wir die Hypothese bestätigen, dass eine erfolgreiche und dauerhafte Gewichtsreduktion mehrere echokardiographische Parameter ( $E/e'$ ,  $E/A$ , LV-Masse u.a., s.u.) der diastolischen Dysfunktion verbessert.

Diese Effekte wurden bis jetzt nur selten untersucht. Ein solcher Zusammenhang ist von *Rieder et al.* beschrieben, der die Hypothese überprüfte, ob die kardiovaskulären Folgen eines Übergewichts bei adipösen Patienten ohne weitere Komorbiditäten unter Gewichtsreduktion reversibel sind. Dazu wurde ein Patientenkollektiv von 37 adipösen und 20 normalgewichtigen Probanden mittels MRT am Anfang und nach einem Jahr nach Gewichtsreduktion untersucht. Als Methode der Gewichtsreduktion wurde die bariatrische Chirurgie verwendet, welche zu einer schnellen Gewichtsabnahme führte. Somit konnten die kurzfristigen Effekte einer Gewichtsnormalisierung zur Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils sowie der diastolischen Dysfunktion gezeigt werden (50). Mit unserer Studie konnten wir diese Hypothese in einem größeren Patientenkollektiv ( $n = 202$  vs.  $n = 57$ ) bestätigen. Weitere Studien verfolgen die positiven Effekte einer chirurgischen Gewichtsreduktion. Es wurde vermutet, dass die Verbesserungen auf eine rasche Gewichtsabnahme zurückzuführen sind (52; 53). In unserer Studie wurde dagegen die hypokalorische Diät als dauerhafte, nicht-invasive Methode angewendet. Wir zeigen insbesondere die langfristig positiven Effekte der Gewichtsreduktion auf die diastolische Dysfunktion nach einem Jahr.

Das metabolische Syndrom und die Adipositas werden oft als Hauptrisikofaktoren für unterschiedliche kardiovaskuläre Erkrankungen bezeichnet. Die Effekte einer Gewichtsreduktion auf die verschiedenen Parameter des metabolischen Syndroms wurden bereits mehrfach verfolgt. In einem Review von *Aucott et al.* wurden unterschiedliche Studien zusammengefasst, die sich mit der Frage nach einem Zusammenhang zwischen einer Gewichtsreduktion und einer arteriellen Hypertonie beschäftigt haben. Es wurden 14 Studien mit adipösen Probanden ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) für ein Follow-up von 2 Jahren untersucht. Dabei zeigte sich, dass eine starke positive Korrelation zwischen Gewichtsabnahme und Blutdruckreduktion, insbesondere der diastolischen Blutdruckwerte, besteht (54). Eine Gewichtsreduktion, v.a. die Reduktion einer abdominalen Adipositas ist mit verminderter arterieller Steifigkeit assoziiert (55). *De las Fuentes et al.* verfolgten über einen Zeitraum von 2 Jahren die Effekte einer Gewichtsreduktion und -zunahme bei adipösen Patienten. Nach sechs Monaten wurde die größte Gewichtsreduktion und parallel dazu eine deutliche Reduktion der LV-Masse, sowie die Verbesserung der diastolischen und systolischen Funktion des Herzens, beobachtet. Gleichzeitig zeigte sich bei erneuter Gewichtszunahme (meist nach 6-12 Monaten) eine wiederholte Verschlechterung der Parameter (56). In einer Studie von 2008 überprüften *Hammer et al.* die Effekte einer hypokalorischen Diät auf die myokardialen Triglyceride sowie die myokardiale Funktion bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II. Dazu wurden 12 adipöse Patienten mit DM Typ II rekrutiert, die einer hypokalorischen Diät über 16 Wochen unterzogen wurden. Die Parameter des metabolischen Syndroms (Nüchternblutglukose, HbA1C, Triglyceride, Leberenzyme, CRP, Leptin u.a.) sowie die der diastolischen Funktion haben eine deutliche Verbesserung nach Abschluss des Programms gezeigt. Als Ursache dieser Veränderungen wurde die Akkumulation von Triglyceriden im myokardialen Gewebe vermutet, die zur Verschlechterung der systolischen und diastolischen Funktion führte. Die Ergebnisse dieser Studie sind allerdings aufgrund des kleinen Patientekollektivs ( $n=12$ ) kritisch zu werten (57).

Nach einer erfolgreichen Gewichtsreduktion besserten sich in unserem Patientenkollektiv mehrere echokardiographische Parameter der diastolischen Funktion, insbesondere die linksventrikuläre Masse, das  $E/e'$ -Verhältnis, die Höhe der E-Welle und die Ard-Ad-Ratio. Dagegen zeigten sich in unserem Patientenkollektiv keine signifikanten Veränderungen in der Vorhofgröße, der isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT) und der Dezelerationszeit (DT) der E-Welle.

Eine deutliche Reduktion der linksventrikulären Masse wurde v.a. bei Probanden, mit der stärksten Gewichtsabnahme festgestellt. Die linksventrikuläre Masse wurde auch von anderen Autoren im Zusammenhang mit der Adipositas gebracht. So zeigte *Wong et al.*, dass die LV-Masse und die Wanddicke des linken Ventrikels eine deutliche Korrelation mit dem BMI, unabhängig von weiteren Komorbiditäten, mittlerem Blutdruck, Geschlecht und Alter, aufweisen (49).

Die erfolgreiche Gewichtsreduktion in dieser Studie führte zur Verbesserung der Relaxation des linken Ventrikels. Ebenso zeigte sich eine Besserung der  $E/e'$  – Ratio sowie der Höhe der E-Welle. Nach den *Guidelines der European Society of Cardiology* wird das Verhältnis  $E/e'$  als entscheidender Parameter einer diastolischen Funktionsstörung empfohlen (4).

Wir zeigten, dass sich die Ard-Ad-Differenz mit stärkerer Gewichtsreduktion verringert. Die Differenz beider Flussprofile, in den Pulmonalvenen (Ard) und der Mitralklappe (Ad), beinhaltet auch eine prognostische Komponente. Eine durch Gewichtsreduktion hervorgerufene Abnahme der Ard-Ad weist auf eine verbesserte Compliance des linken Ventrikels hin. Bereits 2000 haben *Dini et al.* nachgewiesen, dass bei der Messung der Ard-Ad eine Unterteilung der Patienten in solche mit niedrigem, mittlerem oder hohem Risikoprofil bezüglich Mortalität und Hospitalisation möglich ist (58).

Ein Parameter, der keine Verbesserung nach Gewichtsreduktion gezeigt hat, war die planimetrisch gemessene Vorhoffläche. Wir konnten am Ende des Programms zwar eine Verkleinerung der Fläche beobachten, die Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant. Eine Adipositas per magna ist mit einer dauerhaften Vergrößerung des Vorhofs verbunden und es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen Vorhof-Volumen und BMI (59). In einer Fall-Kontroll-Studie zeigt *Garza et al.*, dass eine Gewichtsreduktion keinen Einfluss auf das Vorhof-Volumen hat. Andererseits steigt dieses Volumen bei bestehender Adipositas (59). Diese Ergebnisse stimmen mit unseren überein. Eine Gewichtsreduktion würde die Vorhofdimensionen nicht verkleinern, sie würde jedoch zumindest eine weitere Vergrößerung und damit die daraus folgenden Risikofaktoren limitieren.

## 6.2 Prädiktoren einer diastolischen Dysfunktion bei Adipositas

Ein weiteres Ziel dieser Studie ist zu überprüfen wie oft die diastolische Dysfunktion in den unterschiedlichen Subgruppen, wie Geschlecht, BMI, Alter u.a. vorkommt.

In unserem Patientenkollektiv konnten wir bestätigen, dass eine Assoziation zwischen der Adipositas und der diastolischen Dysfunktion besteht. Das metabolische Syndrom wurde bereits oft in unterschiedlichen Studien als Risikofaktor für die Entwicklung einer diastolischen Herzinsuffizienz erwähnt, jedoch überwiegend nur rudimentär diskutiert. In einem Review von 2005 definiert *Galderisi* die diastolische Dysfunktion als „die kardiale Folge vom plurimetabolischen Syndrom mit arterieller Hypertonie, Adipositas, Glukoseintoleranz und Hypertriglyceridämie“ (5). Mit dieser Studie zeigten wir, dass mehrere Unterschiede in den verschiedenen Subgruppen bestehen. Die adipösen Teilnehmer mit einer diastolischen Dysfunktion hatten, im Vergleich zu den adipösen Teilnehmern ohne LVDD, signifikant höhere Werte hinsichtlich BMI, Taillenumfang, Waist-Hip-Ratio und Fettmasse. Insgesamt zeigt sich ein signifikanter Unterschied in dem Fettstoffwechsel der Probanden. Eine Dyslipidämie, im Sinne von erhöhten Triglyceriden und LDL-Cholesterin sowie niedrigem HDL-Cholesterin, wurde häufiger bei den adipösen Patienten mit diastolischer Dysfunktion nachgewiesen. Eine erhöhte Fettmasse führt einerseits zu einer höheren Konzentration der Lipide und einer Vergrößerung der Fettzelle (Hypertrophie), sowie andererseits zu einer Vermehrung dieser Adipozyten (Hyperplasie). Dadurch werden unterschiedliche inflammatorische Proteine wie z.B. TNF- $\alpha$  und IGF-1 freigesetzt. Dieses führt zu einem Circulus vitiosus, indem die Hyperplasie der Adipozyten stimuliert wird (60). Bekannterweise ist der Anteil an freien Fettsäuren und Triglyceriden im Blut bei der Adipositas erhöht. Die Adipositas in Verbindung mit einer Insulinresistenz stimuliert die Aufnahme von Fettsäuren in verschiedene nicht-adipösen Gewebe wie Skelettmuskel, Leber, Myokard,  $\beta$ -Zellen des Pankreas. Die Dysbalance zwischen Fettsäureaufnahme und –oxidation führt zu einem Überschuss und einer Akkumulation von Lipiden in den Kardiomyozyten (61). Die Ansammlung von freien Fettsäuren in den Kardiomyozyten wird mit einer Zellschädigung und einer ventrikulären Dysfunktion assoziiert (60).

Ein ähnliches Bild konnten wir auch bei dem Nüchtern-Glukose-Spiegel beobachten. Bei den adipösen Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion zeigte sich häufiger eine erhöhte Nüchtern-Glukose und/oder Insulinresistenz. Der Diabetes mellitus ist in unsere Studie, ebenso wie in vielen anderen Studien, ein wesentlicher Prädiktor für die Entwicklung einer diastolischen Funktionsstörung. Bei Patienten mit Diabetes mellitus zeigt sich, sowohl bei der

systolischen, als auch bei der diastolischen Herzinsuffizienz, eine höhere Steifigkeit des Myokards im Vergleich zu den Patienten ohne diabetische Erkrankung (19). In einer Studie hat *Startmann et al.* gezeigt, dass die Zeichen einer diastolischen Herzinsuffizienz bei 40% der Patienten mit manifestem Diabetes mellitus nachweisbar sind. Außerdem leiden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 häufiger an diastolischer Herzinsuffizienz als Patienten mit Typ 1 Diabetes (62). Eine erhöhte LV-Masse, stärkere Myokardwanddicke, sowie die myokardiale Steifigkeit, sind häufig mit diabetischer Stoffwechsellage assoziiert. *Füth et al.* hat zum ersten Mal in einer Studie von 2009 die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion unter Patienten mit neuer Erstdiagnose eines Diabetes mellitus untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei 88 % der Patienten mit neudiagnostiziertem Diabetes mellitus bereits eine asymptotische diastolische Funktionsstörung existierte. Die Daten von Patienten mit einer langen Vorgeschichte der diabetischen Erkrankung zeigen vergleichbare Ergebnisse (63).

Des Weiteren konnten wir bei den Probanden mit diastolischer Herzinsuffizienz signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie beobachten. Ein Großteil der Patienten mit HFNEF weist bereits eine langjährige Vorgeschichte des arteriellen Hypertonus auf. Die langbestehende Hypertonie ist mit einem hohen Wandstress verbunden, was zu einer Wandhypertrophie des Myokards führt. Das Resultat ist eine erhöhte LV-Masse und eine konzentrische Hypertrophie. Der AV-Druckgradient fällt ab und somit auch die LV-Füllung. Andererseits akkumuliert bei der hypertensiven Herzerkrankung Kollagen in den Myozyten. Daraus folgen eine höhere Steifigkeit des Myokards und die Entwicklung einer diastolischen Funktionsstörung (64). Die arterielle Compliance ist bei einer Hypertonie vermindert. Die Steifigkeit der arteriellen Gefäße steigt proportional mit dem Hypertonus, sowie mit dem Alter und zeigt außerdem einen linearen Zusammenhang mit den verschiedenen Stadien der diastolischen Herzinsuffizienz (65).

Das weibliche Geschlecht wird in vielen epidemiologischen Studien als Risikofaktor für die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion diskutiert (66). Geschlechtsspezifische Veränderungen der diastolischen Indizes korrelieren mit dem Alter. Diese Ergebnisse liefert die Studie von *Okura et al.*, die zeigte, dass erst ab einem Alter von > 70 Jahren das weibliche Geschlecht mit einer gestörten Relaxation verbunden ist (16). Als mögliche Ursache werden die postmenopausale Veränderungen vermutet. Bekannterweise wirkt Östrogen als direkter Vasodilatator auf das arterielle System und auf das Myokard (16; 66). Aus diesem Grund schlagen *Okura et al.* eine hormonelle Ersatztherapie bei postmenopausalen Frauen mit diastolischer Herzinsuffizienz vor (16).

In der *APPROACH*-Kohorte wurden mehr als 6.000 Patienten mit normaler und reduzierter EF rekrutiert. Es zeigte sich dabei keine geschlechtsspezifische Verteilung in den unterschiedlichen EF-Gruppen, sowie auch keine Unterschiede in der Morbidität und der 1-jahres Mortalität für beide Geschlechter. Die Schlussfolgerung war, dass sich das Geschlecht nicht auf die EF und auf die Mortalität bei Herzinsuffizienz auswirkt. Eher beobachtete man unterschiedliche Prädiktoren für die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion, wie hohes Alter und arterielle Hypertonie bei Frauen, oder KHK bei Männern (67). Der stärkste Risikofaktor für Mortalität bei Männern ist die NYHA-Class, während bei Frauen das Alter die wichtigste Rolle spielt (66).

Die Auswirkungen des metabolischen Syndroms auf das Geschlecht wurden auch von *Aijaz et al.* untersucht. Frauen mit einer isolierten Fettstoffwechselstörung entwickeln signifikant häufiger eine diastolische Dysfunktion als solche ohne metabolisches Syndrom. Ein vergleichbarer Effekt wurde beim männlichen Geschlecht nicht beobachtet. Hinsichtlich des metabolischen Syndroms stieg die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion bei beiden Geschlechtern gleichermaßen an. Daraus lässt sich schließen, dass nicht das Geschlecht ausschlaggebend ist, sondern das metabolische Syndrom per se. Trotzdem zeigt die Dyslipidämie, bei Abwesenheit einer arteriellen Hypertonie und eines Diabetes mellitus, ausschließlich im weiblichen Geschlecht einen starken Einfluss auf die größere LV-Masse und die diastolische Dysfunktion (68).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass bei Adipositas beide Geschlechter mit einer relativ gleichen Häufigkeit eine diastolische Funktionsstörung entwickeln. In Analogie zu den obengenannten Studien lässt sich vermuten, dass das weibliche Geschlecht per se kein Risikofaktor für die diastolische Dysfunktion ist, sondern dass eine LVDD erst mit zunehmendem Alter der Patienten auftritt. Wir konnten zeigen, dass die Patienten mit diastolischer Dysfunktion, unabhängig vom Geschlecht, signifikant älter waren.

### **6.3 Leistungsfähigkeit im Zusammenhang mit der diastolischen Dysfunktion**

Die Belastbarkeit ist ein subjektiver Marker für die Verbesserung der diastolischen Herzinsuffizienz nach einer Gewichtsreduktion. In dieser Studie wurden mittels Sechs-Minuten-Geh-Tests die Distanz, die nach sechs Minuten schnellen Gehens erreicht wird, sowie die maximale Herzfrequenz unter Belastung, gemessen. Zu Beginn des Programms erwies sich eine deutliche Differenz in der erreichten Strecke zwischen den adipösen

Patienten mit bzw. ohne LVDD. Nach Besserung der diastolischen Dysfunktion zeigte sich gleichzeitig eine Zunahme der Ausdauer dieser Probanden.

Nach erfolgreicher Gewichtsabnahme zeigte sich in unserer Studie eine signifikante Besserung der erreichten Gehstrecke bei Patienten mit LVDD. Zusätzlich wurden die Teilnehmer anhand der Gewichtsreduktion in Quartile eingeteilt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, anhand dieser Quartilenbildung, einen signifikanten Unterschied zwischen den übergewichtigen Teilnehmer mit der stärksten und der geringsten Gewichtsreduktion. Wir konnten die Hypothese bestätigen, dass nur eine erfolgreiche, dauerhafte Gewichtsreduktion die körperliche Belastbarkeit bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz verbessern kann.

Der Stellenwert des körperlichen Trainings bei einer diastolischen Dysfunktion wurde bereits von *Pieske et al.* gezeigt. Der Six-Minute-Walk-Test ist bei Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion im Vergleich zu gesunden und sportlichen Probanden eingeschränkt (69).

Unsere Studie zeigt zum ersten Mal, dass ein Zusammenhang zwischen einer - durch Gewichtsreduktion verbesserten - diastolischen Dysfunktion und der körperlichen Belastbarkeit besteht.

#### **6.4 Limitationen**

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass eine dauerhafte Gewichtsreduktion zu einer Verbesserung der diastolischen Dysfunktion sowie der körperlichen Belastbarkeit führen kann. Nichtsdestotrotz gab es einige Limitationen. Zum einen haben die adipösen Probanden im Mittel eine Gewichtsreduktion von 12,5 % erreicht. Obwohl die Gewichtsreduktion ab 10 % als erfolgreich klassifiziert werden konnte, hatten die Probanden nach Abschluss des Programms immer noch BMI-Werte über dem Adipositas cut-off von 30 kg/m<sup>2</sup>. Ob eine stärkere Gewichtsreduktion mit Erreichen von normalen BMI-Werten und ein längerfristiges Halten des Gewichts für mehr als ein Jahr zum höheren Benefit führen würden, ist noch zu untersuchen. In der Literatur werden die Effekte einer kurzfristigen, zum Beispiel durch bariatrische Chirurgie erfolgte, Gewichtsreduktion verfolgt (s.o.). In dieser Arbeit wird hingegen ein Follow-up von einem Jahr analysiert. Die Frage nach dem zeitlichen Intervall der Gewichtsreduktion (schnell vs. langsam) und die längerfristigen Effekte (mehr als ein Jahr) bleibt noch zu untersuchen.



Zur Erfassung der diastolischen Herzinsuffizienz wurde in der vorliegenden Studie die Echokardiographie benutzt. Ein limitierender Faktor für diese Studie ist die Tatsache, dass die Doppler-Untersuchung von der Herzfrequenz, dem Pre- und Afterload abhängig sind. Nichtsdestotrotz ist die Echokardiographie als nicht-invasive und kostengünstige Methode der „Goldstandart“ zur Diagnose der diastolischen Dysfunktion (70). Des Weiteren waren die Patienten deutlich adipös, wodurch die Untersuchungsbedingungen erschwert wurden. Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden von erfahrenen Kardiologen der Abteilung für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt. Weitere Methoden zum Erfassen einer diastolischen Dysfunktion sind entweder invasiv oder mit einer hohen Strahlenexposition verbunden und damit ungeeignet für ein Screening von ansonsten nicht-hospitalisierten Probanden.

## 7. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht in einem Patientenkollektiv von 202 adipösen und normalgewichtigen Probanden die diastolische Dysfunktion beim Vorliegen einer schweren Adipositas, sowie die Effekte einer dauerhaften Gewichtsreduktion auf diese Herzstörung. Nach unserem Kenntnisstand ist diese die erste Studie, welche die Auswirkungen einer, durch eine hypokalorische Diät verursachten, Gewichtsreduktion auf die diastolische Dysfunktion und die körperliche Belastbarkeit untersucht.

Wir konnten zeigen, dass die schwere Adipositas per se ein starker Prädiktor für die Entwicklung einer diastolischen Funktionsstörung darstellt. Mehr als die Hälfte der adipösen Probanden weisen eine LVDD auf. Diese Ergebnisse sind mit vielen anderen epidemiologischen Arbeiten vergleichbar.

Als wesentliche Hypothese dieser Studie, haben wir gezeigt, dass eine erfolgreiche dauerhafte Gewichtsreduktion mittels Diät die diastolische Dysfunktion verbessern kann. Außerdem wurde eine Assoziation zwischen dem Ausmaß der Gewichtsreduktion und der Verbesserung unterschiedlicher echokardiographischen Parametern der diastolischen Dysfunktion festgestellt. Wir zeigen, dass die Messungen über die Mitralklappe ( $E/e'$ ,  $E/A$ ), sowie über die Pulmonalklappe ( $ARd-Ad$ ) die deutlichsten Verbesserungen gezeigt haben. Eine wesentliche Veränderung konnten wir auch in der LV-Masse beobachten.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die adipösen Patienten mit diastolischer Dysfunktion eine schlechtere Belastbarkeit als adipösen Teilnehmer ohne LVDD aufweisen. Eine erfolgreiche Gewichtsreduktion führt bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion zu einer signifikanten Besserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, gemessen am 6-Minuten-Gehtest.

In den letzten Jahren hat die diastolische Herzinsuffizienz an Bedeutung deutlich zugenommen, wodurch die Frage nach effektiven Therapieansätzen immer wichtiger erscheint. Eine Gewichtsreduktion verbessert deutlich das kardiovaskuläre Risikoprofil, sowie die diastolische Dysfunktion, und kann somit eine wichtige Rolle in der Prävention und der Therapie spielen.

**Schlussfolgerungen**

1. Eine erfolgreiche dauerhafte Gewichtsreduktion durch eine hypokalorische Diät verbessert die diastolische Dysfunktion.
2. Es besteht eine Beziehung zwischen dem Ausmaß der Gewichtsabnahme und der Verbesserung der diastolischen Dysfunktion.
3. Die körperliche Belastbarkeit ist bei adipösen Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion eingeschränkter als bei übergewichtigen Personen ohne eine LVDD.
4. Eine erfolgreiche dauerhafte Gewichtsreduktion führt zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion.

## Literaturverzeichnis

1. **Guidelines, ESC.** *Therapie in Heart Failure*. s.l. : ESC, 2012.
2. **Cleland, J.G.F., Khand, A. and Clark, A.** The heart failure epidemic: exactly how big is it;. *European Heart Journal*. 2001, 22, pp. 623-626.
3. **Sharon Ann Hunt, William T. Abraham, Marshall H. Chin, Arthur M. Feldman, Gary S. Francis, Theodore G. Ganiats, Mariell Jessup, Marvin A. Konstam, Donna M. Mancini, Keith Michl, John A. Oates, Peter S. Rahko, Marc A. Silver, Lynne Warner Stevenson, Cly.** Guidelines update for diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation*. 2005, 112, pp. 154-235.
4. **W.J. Paulus, C. Tschöpe.** How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Crdiology. *European Heart Journal*. 2007, 28, pp. 2539-2550.
5. **Galderisi, Maurizio.** Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovascular Ultrasound*. 2005, 3.
6. **M. Fischer, A. Baessler, H.W. Henseb, C. Hengstenberg, M. Muscholl, S. Holmer, A. Döring, U. Broeckel, G. Riegger, H. Schunkert.** Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community Results from a doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *European Heart Journal*. 2003, 24, pp. 320-328.
7. **Margaret M. Redfield, Steven J. Jacobsen, John C. Burnett, Douglas W. Mahoney, Kent R. Bailey, Richard J. Rodeheffer.** Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. *JAMA*. 2003, 289, pp. 194-202.
8. **Theophilus E. Owan, MD, David O. Hodge, MS.** Trends in Prevalence and outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006, 355, pp. 251-259.
9. **Micha T. Maeder, David M. Kaye.** Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Cardiol*. 2009, 53, pp. 905-918.
10. **Nancy K. Sweitzer, MD, PhD, Margarita Lopatin et al.:** Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection

fraction( $\geq 55\%$ )-vs- those with mildly reduced (40-55%) and moderately to severely reduced ( $<40\%$ ) Fraction. *Am J Cardiol.* 2008, 101, pp. 1151-1156 .

11. **R. Sacha Bhatia, MD.,M.B.A., Jack V. Tu,MD et al.** Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based-Study. *N Engl J Med.* 2006, 355(3), pp. 260-269.

12. **W P Abhayatatna, T H Marwick, W T Smith, N G Becker.** Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart.* 2006, pp. 1259-1264 .

13. **Jianwen Wang, Sherif F. Nagueh.** Current perspectives on cardiac function in patients with diastolic heart failure. *Circulation.* 2009, 119, pp. 1146-1157.

14. **Kazuhiro Yamamoto, Yasushi Sakata, Tomohito Ohtani, Yasuharu Takeda, Toshiaki Mano.** Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – What is known and unknown. *Circ J.* 2009, 73, pp. 404-410.

15. **H. von Bibra M. St John Sutton.** Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrom: promising potential for diagnosis and prognosis;. *Diabetologia.* 2010, 53, pp. 1033-1045.

16. **Hiroyuki Okura, Yuko Takada, Azusa Yamabe, Tomoichiro Kubo, Koichiro Asawa, Takeshi Ozaki, Hiroyuki Yamagishi, Iku Toda, Minoru Yoshiyama, Junichi Yoshikawa, Kiyoshi Yoshida.** Age- and gender-specific changes in the left ventricular relaxation:: a Doppler echocardiographic study in healthy individuals. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009, 2, pp. 41-46.

17. **Xiushui Ren, MD, Bryan Ristow, MD, Beeya Na, MPH.** Prevalence and Prognosis of Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Ambulatory Patients with Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol.* 2007, 99(12), pp. 1643-1647.

18. **R. Meierhenrich, W. Schütz, A. Gauss.** Linkventrikuläre diastolische Dysfunktion, Bedeutung in Anästhesie und Intensivmedizin. *Anaesthesist.* 2008, 57, pp. 1053-1068.

19. **Attila Borbely, Jolanda van der Velden, Zoltan Papp, Jean G.F. Bronzwaer, Istvan Edes, Ger J.M. Stienen, Walter J. Paulus.** Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation.* 2005, 111, pp. 774-781.

20. **L C Danzmann, L C Bodanese, I Köhler M R Torres.** Left atrioventricular remodeling in the assessment of the left ventricle diastolic function in patients with heart failure: a review of the current studied echocardiographic variables. *Cardiovascular Ultrasound*. 2008,, 6.
21. **S Arques, E Roux, R Luccioni:.** Current clinical applications of spectral tissue doppler echocardiography (E/E' ratio) as a noninvasive surrogate for left ventricular diastolic pressures in the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Cardiovascular Ultrasound* . 2007, 5:16 .
22. **Rick A. Nashimura, A. Jamil Tajik.** Evaluation of Diastolic Filling of Left Ventricle in Health and Disease: Doppler Echocardiography is the Clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol*. 1997, 30, pp. 8-18.
23. **D A. Luchner, St. Holmer, H. Schunkert, G. A. Riegger.** Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Dtsch Arzteb*. 2003, 100 A, pp. 3314-3321.
24. **David C.M. Corteville, K. Bibbins-Domingo et al.** N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as a Diagnostic Test for Ventricular Dysfunction in Patients with Coronary Disease: Data from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med*. 2007, 167(5).
25. **E. Lubien, A. DeMaria et al.** Utility of B-Natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002, 105, pp. 595-601.
26. **Y. Iwanaga, I. Nishi et al.** B-Type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J. Am. Coll. Cardio*. .2006, 47, pp. 742-748 .
27. **L. Frankenstein, A. Remppis, M. Nelles, et al.** Relation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and their prognostic power in chronic stable heart failure to obesity status. *European Heart Journal*. 2008, 29, pp. 2634-2640.
28. **A. Bayes-Genis, C. DeFilippi, J.L.Januzzi.** Understanding Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Obesity. *Am J Cardiol*. 2008, 101, pp. 89A-94A.

29. **al., K. Bibbins-Domingo et.** Is B-Type Natriuretic peptide a useful screening test for systolic or diastolic dysfunction in patients with coronary disease? Data from the Heart and Sou. *Am J Med.* 2004, 116(8), pp. 509-516 .
30. **T.A. McDonagh, S. Holmer, I. Raymond, A. Luchner, P. Hildebrant, H.J. Dargie.** NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *The European Journal of Heart Failure.* 2004, 6, pp. 269-273.
31. **C.Tschöpe, M. Kasner et al.** The role af NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements;. *European Heart Journal.* 2005, 26, pp. 2277-2284 .
32. **Chhabi Satpathy, Trinath K. Mishra, Ruby Satpathy, Hemant K. Satpathy, Eugene Barone.** Diagnosis and Management of Diastolic Dysfunction and Heart Failure. *Am Fam Physician.* 2006, 73, pp. :841-6 .
33. **Westermann D, Kasner M, Schultheiss HP, Tschöpe C.** Die diastolische Herzinsuffizienz - No Time to Relax. *Journal of Cardiology.* 2006, (7-8), 13, pp. 246-251.
34. **Jong-Won Ha, Jae K. Oh.** Therapeutic strategies for diastolic dysfunction: a clinical perspective. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2009, 17(3), pp. 86-95 .
35. **Toni L Ripley, Jennifer S Chonlahan, Robin E Germany.** Candesartan in heart failure. *Clinical Intervention in Aging.* 2006, (4), pp. 357-366.
36. **Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J and Committees, CHARM Investigators and.** Effects of andesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial . *Lancet.* 2003, 362, pp. 777–81.
37. **Barry M. Massie, Peter E. Carson, John J. McMurray, Michel Kornajda, Robert McKelvie, Michael R. Zile, Susan Anderson, Mark Donovan, Erik Iverson, Christoph Staiger, Agata Ptaszynska.** Irbesartan in Patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008, 359, pp. 2456-67.
38. **John G.F. Cleland, Michal Tendera, Jerzy Adamus, Nick Freemantle, Lech Polonski, Jacqueline Taylor.** The perindorpil in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European Heart Journal.* 2006, 27, pp. 2338-2345.

39. **A. Bergstrom, B. Andersson , M. Edner , E. Nylander , H. Persson , U. Dahlstro.** Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study(SWEDIC). *The European Journal of Heart Failure*. 2004, 6, pp. 453–461.
40. **Dirk J. van Veldhuisen, Alain Cohen-Solal, Michael Böhm, Stefan D. Anker, Daphne Babalis, Michael Roughton, Andrew J.S. Coats, Philip A. Poole-Wilson, Marcus D. Flather, and SENIORS Investigators.** Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Data From SENIORS(Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). . *Am. Coll. Cardiol*. 2009, 53, pp. 2150-2158.
41. **Dery AS, Hamilton LA, Starr JA.** Nebivolol for the treatment of heart failure. *Am J Health Syst Pharm*. 2011, 68(10), pp. 879-86 .
42. **Adrian F. Hernandez, Bradley G. Hammill, Christopher M. O'Connor, Kevin A. Schulman, Lesley H. Curtis, Gregg C. Fonarow.** Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009, 53, pp. 184-92.
43. **Frank Edelmann, Rolf Wachter, Albrecht G. Schmidt, Elisabeth Kraigher-Krainer, Caterina Colantonio, Wolfram Kamke, Andre' Duvinage, Raoul Stahrenberg, Kathleen Durstewutz, Markus Loeffler, Hans-Dirk Duengen, Carsten Tschoepe, Christoph Herrmann-Lingen, et al.** Effect of spironolactone in diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA*. 2013, 309(8), pp. 781-791.
44. **Akshay S. Desai, MD, MPH, Eldrin F. Lewis, MD, MPH, Rebecca Li, PhD, Scott Solomon, MD, Susan F. Assmann, PhD, Robin Boineau, MD, Nadine Clausell, MD, Rafael Diaz, MD, Jerome L. Fleg, MD, Ivan Gordeev, MD, Sonja McKinlay, PhD, Eileen O'Meara,.** Rationale and design of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial: A randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *American Heart Journal*. 2011, 6, pp. 966-972.
45. **Ali Ahmed, Michael W. Rich, Jerome L. Fleg, Michael R. Zile, James B. Young, Dalane W. Kitzman, Thomas E. Love, Wilbert S. Aronow, Kirkwood F. Adams, Mihai**



**Gheorghiade.** Effects of Digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006, 114(5), pp. 397-403.

46. **Baessler, A, et al.** Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis oh heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity. *Eur J Heart Fail*. 2012, 14, pp. 1240-1248.

47. [www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=39](http://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=39). [Online]

48. **Fenk, S, et al.** Successful weight reduction improves left ventricular diastolic function and physical performance in morbid obesity. *Eur Heart J*. 2013, 34, p. 730.

49. **Chiew Y. Wong, Trisha O'Moore-Sullivan, Rodel Leano, Nuala Byrne, Elaine Beller, Thomas H. Marwick.** Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004, 110, pp. 3081-3087.

50. **Oliver J.Rieder, Jane M.Francis, Mihammed K. Ali, Steffen E. Petersen, Monique Robunson, Matthew D. Robson, James P.Byrne, Kieran Clarke, Stefan Neubauer.** Beneficial Cardiovascular Effects of Bariatric Surgical and Dietarz Weight Loss in Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2009, 54, pp. 718-26 .

51. **Cavalcante, JL, et al.** Association of epicardial fat, hypertension, subclinical coronary artery disease, and metabolic syndrome with left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2012, 110, pp. 1793-1798.

52. **Emmanuel Kanoupakis, Dimitrios Michaloudis,OthonFraidakis, Fragiskos Parthenakis, Panos Vardas, John Melissas.** Left Ventricular Function and Cardiopulmonary Performance Following Surgical Treatment of Morbid Obesit. *Obesity Surgery*. 11, pp. 552-558.

53. **Chin-Feng Hsuan, Chih-Kun Huang, Jou-Wei Lin, Lung-Chun Lin, Thung-Lip Lee,Chi-Ming Tai, Wei-Hsian Yin, Wei-Kung Tseng, Kwan-Lih Hsu, Chau-Chung Wu.** The Effect of Surgical Weight Reductionon Left Ventricular Structure and Function in Severe Obesity. *Obesity*. 2010, 18, pp. 1188–1193.

54. **Lorna Aucott, Amudha Poobalan, W. Cairns S. Smith, Alison Avenell, Roland Jung, John Broom.** Effects of Weight Loss in Overweight/Obese Individuals ans Long-Term Hypertension Outcomes: A Systematic Review. *Hypertension*. 2005, 45, pp. 1035-1041 .

55. **A. Laura Dengo, Elizabeth A. Dennis, Jeb S. Orr, Elaina L. Marinik, Elizabeth Ehrlich, Brenda M. Davy and Kevin P. Davy.** Arterial Destiffening With Weight Loss in Overweight and Obese Middle-Aged and Older Adults. *Hypertension*. 2010, 55, pp. 855-861.
56. **Lisa de las Fuentes, Alan D. Waggoner, B. Selma Mohammed, Richard I. Stein, Bernard V. Miller Gary D. Foster, Holly Wyatt, Samuel Klein, Victor G. Davila-Roman.** Effect of moderate diet-induced weight loss and weight regain on cardiovascular structure and function. *J Am Coll Cardiol*. 54(25).
57. **Sebastian Hammer, Marieke Snel, Hildo J. Lamb, Ingrid M. Jazet, Rutger W. van der Meer, Hanno Pijl, Edo A. Meinders, Johannes A. Romijn, Albert de Roos, Johannes W. A. Smit.** Prolonged caloric Restriction in obese Patients with Type 2 Diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function. *J Am Coll Cardiol*. 2008, 52, pp. 1006-12 .
58. **Frank Lloyd Dini, Claudio Michalassi, Giovanni Micheli, Daniele Rovai:.** Prognostic value of pulmonary venous flow Doppler signal in left ventricular dysfunction: contribution of the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow at atrial contraction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000, 36, pp. 1295-1302 .
59. **Carolina A. Graza, Patricia A. Pellikka, Virend K. Somers, Michael G. Sarr, James B. Seward, Maria L. Collazo-Clavell, Elise Oehler, Francisco Lopez Jimenez.** Major weight loss-term left atrial enlargement in patients with morbid and extreme obesity. *European Journal of Echocardiography*. 2008, 9, pp. 587-593.
60. **Sarah de Ferranti, Dariush Mozaffarian.** The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clinical chemistry*. 2008, 54:6, pp. 945-955.
61. **Joong Kyung Sung, Jang-Young Kim.** Obesity and preclinical changes of cardiac geometry and function. *Korean Circ J*. 2010, 40, pp. 55-61 .
62. **B. Stratmann, I. Stork, D. Tschoepe.** Diabetische Kardiomyopathie Eine Variante der koronaren Herzkrankheit. *Internist*. 2008, 49, pp. 436-440 .
63. **R. F  th, W. Dinh, L. Bansemir, G. Ziegler, A. Bufe, J. Wolfertz, T. Scheffold, Mark Lankisch.** Newly detected glucose disturbance is associated with a high prevalence of diastolic dysfunction: double risk for the development of heart failure. *Acta Diabetol*. 2009, 46(4), pp. 335-8.

64. **Sophie Lalande, Bruce D. Johnson.** Diastolic dysfunction: a link between hypertension and heart failure. *Drugs Today (Barc.)*. 2008, 44(7), pp. 503-513.
65. **P M Mottram, B A Haluska, R Leano, S Carlier, C Case, T H Marwick.** Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. *Heart*. 2005, 91, pp. 1551-1556.
66. **V. Regitz-Zagrosek, E. Lehmkuhl, M.O. Weickert.** Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin res Cardiol*. 2006, 95, pp. 136-147.
67. **Heidi N. Schmalz, Danielle A. Southern, Colleen J. Maxwell, Merrill L. Knudtson, William A. Ghadi.** Patient sex does not modify ejection fraction as a predictor of death in heart failure: insight from the APPROACH cohort. *J Gen Intern Med*. 23(12), pp. 1940-6.
68. **Bilal Aijaz, Khawaja Ammar, Francisco Lopez-Jimenez, Margaret Redfield, Steven Jacobsen, Richard Rodeheffer.** Abnormal cardiac structure and function in the metabolic syndrome: a population-based study. *Mayo Clin Proc*. 2008, 83(12), pp. 1350-1357 .
69. **B., Edelmann F. Pieske.** Diastolische Herzinsuffizienz: Diagnose, Therapie und Stellenwert von körperlichem Training. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 2008, 59;9, pp. 192-199 .
70. **Manuel Anguita Sa´nchez, Soledad Ojeda Pineda.** Diagnosis and therapie for diastolic heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2004, 57(6), pp. 570-5 .
71. **Hölschermann:, H., 2008 and 57:1051-1052.** Diastolische Herzinsuffizienz Unbekannte, unerkannte und verkannte Erkrankung. *Anaesthesist*. 2008, 57, pp. 1051-1052.
72. **Cesare Rusconi, Tony Sabatini, Pompilio Faggiano, Giuseppe Ghizzoni, Carlo Oneglia, Umberto Simoncelli, Anna Gualeni, Alberico Sorgato, Alessandra Marchetti.** Prevalence of isolated left ventricular diastolic dysfunction in hypertension as assessed by combined transmitral and pulmonary vein flow doppler study. *Am J of Cardiol*. 2001, 87, pp. 357-360 .
73. **David C.M. Corteville, K. Bibbins-Domingo et al.** N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as a Diagnostik Test for Ventricular Dysfunction in Patients with Coronary Disease: Data from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med*. . 2007, 167(5).

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Überlebensrate bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter EF bzw. normaler EF nach Owan et al. (8)</i>	4
<i>Abbildung 2: Pathophysiologische Unterschiede der Herzinsuffizienz mit reduzierter bzw. normaler EF; nach Maeder et al. (9)</i>	6
<i>Abbildung 3: Echokardiographische Stadien der diastolischer Dysfunktion, adaptiert nach Nishimura RA et al (24)</i>	9
<i>Abbildung 4: Diagnosealgorithmus der diastolischen Herzinsuffizienz nach Paulus et al. (4)</i>	11
<i>Abbildung 5: Ablauf der Phänotypisierung in drei Phasen</i>	18
<i>Abbildung 6: Klassifizierung der Teilnehmer in „erfolgreiche“ (grün) und „nicht-erfolgreiche“ (rot) Gewichtsreduktion im Verlauf</i>	24
<i>Abbildung 7: Histogramme der prozentualen Gewichtsreduktion nach 3 Monaten (links) und nach 1 Jahr (rechts)</i>	32
<i>Abbildung 8: Veränderungen echokardiographischer Parameter der diastolischen Dysfunktion (vor und nach einer Gewichtsreduktion) anhand der Dichotomisierung in „erfolgreiche“ und „nicht-erfolgreiche“ Therapie</i>	34
<i>Abbildung 9: Vergleich von Veränderungen echokardiographischer Parameter der diastolischen Dysfunktion in Abhängigkeit der Gewichtsreduktion (Quartilen 1 bis 4, Q 1 – geringste Gewichtsreduktion, Q 4 – stärkste Gewichtsreduktion)</i>	37
<i>Abbildung 10: Erreichte Strecke in m bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion (LVDD ja) und ohne diastolische Dysfunktion (LVDD nein) vor Beginn des Programms</i>	39
<i>Abbildung 11: Erreichte Strecke in Sechs-Minuten-Gehtest je nach erfolgreiche vs. nicht-erfolgreiche Gewichtsreduktion bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion zum Baselinezeitpunkt (oben) und nach dem 1-Jahr-Follow-up (unten)</i>	40

## Tabellenverzeichnis

*Tabelle 1: Baselinecharakteristika der adipösen Studienteilnehmer mit und ohne LVDD im Vergleich zu gesunden normalgewichtigen Kontrollpersonen*\_\_\_\_\_ 27

*Tabelle 2: Echokardiographische Parameter bei adipösen Studienteilnehmern mit und ohne LVDD im Vergleich zu gesunden normalgewichtigen Kontrollpersonen vor Einschluss in das Therapieprogramm*  
\_\_\_\_\_ 29

*Tabelle 3: Übersicht der Ergebnisse aus dem Sechs-Minuten-Geh-Test bei den adipösen Teilnehmern. Patienten mit und ohne diastolischer Dysfunktion (LVDD) am Anfang (Baseline) und am Ende (1-Jahr-Follow-up) des Programms*\_\_\_\_\_ 38

*Tabelle 4: Ergebnisse für die erreichte Distanz und die maximale Herzfrequenz nach Einteilung in Quartile. Quartil 1 mit der geringsten und Quartil 4 mit der stärksten Gewichtsreduktion nach einem Jahr*\_\_\_\_\_ 41

## Publikationsverzeichnis

### Vorträge

- *Vortrag auf der „79. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie“*

03.04-06.04.2013 Mannheim

*S. Fenk et al.* **Successful long-term weight loss improves left ventricular diastolic function, physical performance and quality of life in severe obesity**

- Abstract: Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, April 2013; DOI 10.1007/s00392-013-1100-1

- *Vortrag auf der „76. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie“*

08.04-10.04.2010 Mannheim

*Fischer et al.* **Eine Gewichtsabnahme durch interdisziplinäre multimodale Langzeittherapie verbessert die diastolische LV-Funktion bei Adipositas permagna**

- Abstract: Clin Res Cardiol 99, Suppl 1, April 2010; DOI 10.1007/s00392-010-1100-3

### Publikationen:

- **Successful long-term weight reduction improves left ventricular diastolic function and physical performance in severe obesity**; Fenk et al. *Eur Heart J* (2013) 34 (suppl 1): doi: 10.1093/eurheartj /eht307.P730

**Erklärung nach §6 der Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der  
Universität Regensburg**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellendirekt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

# Curriculum Vitae

## ■ Berufliche Tätigkeiten

---

<b>Gegenwart</b>	<b>Assistenzärztin, Kardiologie, Klinikum Harlaching, München</b>
<b>2013</b>	<b>Assistenzärztin, Kardiologie, Universitätsklinikum Regensburg</b>
<b>2010-2012</b>	<b>Wissenschaftliche Hilfskraft in klinischen Studien (Optifast 52, Copeptin-Studie, Screen-MOOD), Universitätsklinikum Regensburg</b>
<b>2009-2011</b>	<b>Studentische Mitarbeiterin, kardiologisch-internistische Gemeinschaftspraxis Laschinger-Oestreicher, Regensburg</b>
<b>2007</b>	<b>Krankenhaus „Tokuda“, Sofia: Krankenpflegehelfskraft</b>
<b>2005-2006</b>	<b>Krankenhaus „Losenetz“, Sofia: Verwaltungsassistentin, Chefsekretariat</b>

## ■ Studium

---

<b>2012</b>	<b>II. Ärztliche Prüfung – Staatsexamen</b>
<b>2009-2013</b>	<b>Promotion Arbeitsgruppe PD Dr. Bäbler / PD Dr. Fischer, Universitätsklinikum Regensburg</b>
<b>2008-2012</b>	<b>Humanmedizin an der Universität Regensburg, klinischer Teil</b>
<b>2008</b>	<b>I. Ärztliche Prüfung - Staatsexamen</b>
<b>2006-2008</b>	<b>Humanmedizin an der Universität Regensburg, vorklinischer Teil</b>



## ■ Praxiserfahrung

---

### Praktisches Jahr

**1. Tertial: Innere Medizin,** Universitätsklinikum Regensburg, Kardiologie, Gastroenterologie und Intensivmedizin

**2. Tertial: Anästhesie,** Universitätsklinikum Regensburg

**3. Tertial: Chirurgie,** Krankenhaus Barmherzige Brüder, Regensburg

### Famulaturen

**Kardiologie,** Kardiologisch-Internistische Gemeinschaftspraxis Regensburg

**Innere Medizin I Gastroenterologie,** Universitätsklinikum „Losenetz“, Sofia; Universitätsklinikum Regensburg

**Famulatur Herz-Thorax Chirurgie** Universitätsklinikum „Losenetz“, Sofia; Universitätsklinikum Regensburg

## ■ Schulbildung

---

### 1993-2005

**Grundschule und Allgemeinbildende Gymnasium** „W. Gladstone“ in Sofia, BG

## ■ EDV-Kenntnisse

---

Medilog Darwin, Custo-Terra, SAP, Quinci, MS-Office

## ■ Sprachen

---

**Deutsch,** kompetente Sprachverwendung in Wort und Schrift (Niveau C2)

**Englisch,** kompetente Sprachverwendung in Wort und Schrift (Niveau C2)

**Bulgarisch,** Muttersprache

## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei Herrn PD Dr. med. Marcus Fischer für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und seine Hilfestellungen bei der Korrektur dieser Arbeit.

Daneben möchte ich mich an dieser Stelle bei Herrn Dr. med. Ernst Oestreicher und Frau Dr. med. Klara Laschinger-Oestreicher, die mich während der Anfertigung dieser Dissertationsarbeit unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Freund, Felix Risse, der mich immer motiviert und vor allem während dem Endspurt oft genug wieder aufgebaut hat. Vielen Dank für die Zeit, die er in die Korrektur meiner Arbeit investiert hat.

Nicht zuletzt gebührt meinen Eltern, Großeltern und meiner Schwester Dank, da sie während des gesamten Medizinstudiums immer für mich da waren und mich so herzlich unterstützten.